

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (s.c. Ig)

Един ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин..... 200 mg
(чистота: поне 98% е имуноглобулин тип G (IgG))

Флакони

Всеки флакон от 5 ml разтвор съдържа: 1 g човешки нормален имуноглобулин

Всеки флакон от 10 ml разтвор съдържа: 2 g човешки нормален имуноглобулин

Всеки флакон от 20 ml разтвор съдържа: 4 g човешки нормален имуноглобулин

Всеки флакон от 50 ml разтвор съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин

Предварително напълнени спринцовки

Всяка предварително напълнена спринцовка от 5 ml разтвор съдържа: 1 g човешки нормален имуноглобулин

Всяка предварително напълнена спринцовка от 10 ml разтвор съдържа: 2 g човешки нормален имуноглобулин

Всяка предварително напълнена спринцовка от 20 ml разтвор съдържа: 4 g човешки нормален имуноглобулин

Всяка предварително напълнена спринцовка от 50 ml разтвор съдържа: 10 g човешки нормален имуноглобулин

Разпределение на подкласовете IgG (приблизителни стойности):

IgG169%

IgG226%

IgG33%

IgG42%

Максималното съдържание на IgA е 50 микрограма/ml.

Произведен от плазма на човешки донори.

Помощни вещества с известно действие:

Hizentra съдържа приблизително 250 mmol/l (от 210 до 290) L-пролин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за подкожно приложение

Разтворът е бистър и бледожълт, или светлокафяв.

Hizentra има приблизителен осмолалитет 380 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0 - 18 години) при:

- Синдроми на първичен имунодефицит с нарушено производство на антитела (вж. точка 4.4).
- Вторичен имунодефицит (Secondary immunodeficiencies, SID) при пациенти, които страдат от тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антимикробно лечение и или доказан неуспех на специфично антитяло (PSAF)* или ниво на IgG < 4 g/l.

*PSAF = неуспех за достигане на поне 2 пъти повишение на титъра на IgG антитела след пневмококова полизахаридна и полипептидна антигенна ваксина.

Имуномодулираща терапия при възрастни, деца и юноши (0-18 години):

- Hizentra е показан за лечение на пациенти с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП) като поддържаща терапия след стабилизиране с интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата и схемата на прилагане зависят от показанието.

Терапията трябва да бъде започната и проследявана под наблюдение на медицински специалист с опит в лечението на имунен дефицит/ХВДП с имуноглобулин за подкожно приложение.

Дозировка

Възрастни и деца (0 - 18 години)

Заместителна терапия

Лекарственият продукт трябва да се прилага подкожно.

При заместителна терапия може да се наложи индивидуализиране на дозата при всеки пациент в зависимост от клиничния отговор, и минималните нива на серумния IgG. Следните схеми на прилагане се дават като указание.

Схемата на дозиране трябва да постигне най-ниско ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) поне 6 g/l или в нормалния референтен диапазон за възрастта на населението. Може да е необходима натоварваща доза от най-малко 0,2 до 0,5 g/kg (1,0 до 2,5 ml/kg) телесно тегло. Може да се наложи дозата да бъде разделена и приложена за няколко дни. След постигане на стационарно ниво на IgG, поддържащите дози се прилагат на повтарящи се интервали, за да се достигне кумулативна месечна доза от порядъка на 0,4 до 0,8 g/kg (2,0 до 4,0 ml/kg) телесно тегло. Може да е необходимо всяка единична доза да се инжектира на различни анатомични места.

Трябва да се измерят и оценят най-ниските нива спрямо клиничния отговор на пациента. В зависимост от клиничния отговор (напр. степен на инфекция) може да се обмисли промяна на дозата и/или дозовия интервал с цел по-високи най-ниски нива.

Имуномодулираща терапия при ХВДП

Лечението с Hizentra може да започне 1 седмица след последната интравенозна инфузия на имуноглобулин. Препоръчителната подкожна доза е от 0,2 до 0,4 g/kg телесно тегло на седмица, приложени 1 или 2 пъти в рамките на 1 или 2 последователни дни. Началната подкожна доза може да бъде конверсия 1:1 от предишната доза интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) (изчислена като седмична доза).

Пример: доза 1g/kg интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig), прилагана на всеки 3 седмици, ще се превърне в седмична доза 0,33 g/kg Hizentra.

Седмичната доза може да бъде разделена на по-малки дози и да се прилага желан брой пъти седмично. За прилагане на всеки две седмици, удвоете седмичната доза Hizentra.

Може да се наложи адаптиране на дозата, за да се постигне желаните клинични отговори. Основно съображение при адаптирането на дозата трябва да бъде индивидуалният клиничен отговор на пациента. В случай на клинично влошаване, дозата може да се увеличи до препоръчителната максимална седмична доза 0,4g/kg. Поддържащата терапия с Hizentra при ХВДП не е проучвана за период, по-дълъг от 18 месеца. Индивидуализирайте продължителността на всяко лечение след 18 месеца въз основа на отговора на пациента и доказана необходимост от продължаване на лечението.

Ефикасността на Hizentra е доказана спрямо плацебо след преминаване от интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig). Липсват директни сравнителни данни за Hizentra спрямо i.v.Ig. Моля, направете справка и в раздел 5.1.

Педиатрична популация

Дозировката при деца и юноши (0 – 18 години) не се различава от тази при възрастни тъй като дозировката за всяко показание е дадена според телесното тегло и се адаптира към клиничния изход при показанията за заместителна терапия.

Hizentra е оценен при 68 педиатрични пациенти с ПИД между 2 и < 12-годишна възраст и при 57 юноши между 12- и < 18-годишна възраст). Няма специфични изисквания за педиатричната доза, които са необходими за постигане на желаните нива на серумния IgG. Hizentra не е оценяван при клинични проучвания при педиатрични пациенти с ХВДП, които са на възраст под 18 години.

Старческа възраст

Тъй като дозата е дадена въз основа на телесното тегло и адаптирана към клиничния резултат при горепосочените условия, не се очаква дозата при пациенти в старческа възраст да е различна от тази при пациенти между 18- и 65-годишна възраст.

В клинични проучвания Hizentra е оценен при 13 участници с ПИД на възраст > 65 години като не са били необходими специфични корекции на дозата, за да се постигнат желаните серумни нива на IgG.

В клинични проучвания Hizentra е оценен при 61 участници с ХВДП на възраст > 65 като не са били необходими специфични корекции на дозата, за да се постигне желаните клинични резултат.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение

Домашно лечение

Подкожната инфузия при домашно лечение трябва да започне и да бъде проследявана от медицински специалист, който има опит в ръководенето на пациенти при домашно лечение. Медицинският специалист трябва да избере подходящия начин на инфузия (с помощта на устройство или ръчно приложена инфузия), в зависимост от състоянието и предпочитанията на пациента. Могат да бъдат използвани инфузионни устройства, подходящи за подкожно приложение на имуноглобулини. Пациентът или болногледачът трябва да бъдат инструктирани и обучени как да използват инфузионни устройства, воденето на дневник на лечението, разпознаването и мерките, които да бъдат взети в случай на тежки нежелани реакции.

Hizentra може да се приложи чрез инфузия на места като корема, бедрата, горната част на ръката и /или отстрани на хълбока.

Могат да се използват повече от едно инфузионно устройство едновременно. Количеството на приложения чрез инфузия продукт на определено място може да варира. При новородени и деца, мястото на инфузия може да бъде променяно на всеки 5 – 15 ml. При възрастни пациенти могат

да се прилагат дози до 50 ml на едно място на инфузия. Няма ограничение на броя на местата за инфузия. Местата на инфузия трябва да се намират на поне 5 cm едно от друго.

Скорост на инфузията

Инфузията Hizentra може да се приложи чрез:

- инфузионно устройство или
- да се приложи ръчно със спринцовка.

Препоръчваната начална скорост на вливане зависи от индивидуалните нужди на пациента.

Инфузия с инфузионно устройство

Началната скорост на вливане не трябва да превишава 20 ml/час на едно място.

Ако се понася добре (вж. също точка 4.4), скоростта на инфузия може постепенно да се увеличи до 35 ml/час на едно място за следващите две инфузии. След това, ако пациентът понася добре началните инфузии като пълна доза, приложена на едно място и при максимална скорост, може да се обсъди увеличаване скоростта на последващите инфузии по преценка на пациента и медицинския специалист.

Инфузия чрез ръчно прилагане

Препоръчителната начална скорост на инфузия не трябва да превишава 0,5 ml/min на едно място (30 ml/час на едно място).

Ако се понася добре (вж. също точка 4.4), скоростта на инфузия може да се увеличи до 2,0 ml/min на едно място (120 ml/час на едно място). След това, ако пациентът понася добре началните инфузии като пълна доза, приложена на едно място и при максимална скорост, може да се обсъди увеличаване скоростта на последващите инфузии по преценка на пациента и медицинския специалист.

Може да е необходимо да се използва игла с размер 24 или по-голяма (т.е. с по-малък номер), за да може пациентът да направи инфузията с по-голяма скорост. Използването на по-малки игли (т.е. с по-голям номер) може да затрудни ръчното прилагане на Hizentra. С една спринцовка може да се направи инфузия само на едно място на прилагане. Ако е необходимо да се приложи допълнително Hizentra със спринцовка, трябва да се използва нова стерилна игла и мястото на прилагане да бъде променено.

Ако предварително напълнена спринцовка Hizentra се използва за ръчно прилагане, се препоръчва използването на предварително напълнена спринцовка от 5 ml, 10 ml или 20 ml.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

Пациенти с хиперпролинемия тип I или II.

Hizentra не трябва да се прилага вътресъдово.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Hizentra е предназначен само за подкожно приложение. Ако Hizentra случайно бъде приложен в кръвоносен съд, пациентът може да получи шок.

Препоръчваната скорост на инфузия, дадена в точка 4.2, трябва да се спазва стриктно.

Пациентите трябва да бъдат следени непосредствено и внимателно наблюдавани за нежелани реакции по време на инфузията.

Някои нежелани реакции могат да възникнат по-често при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за пръв път или, в редки случаи, когато преминат на друг продукт, съдържащ човешки нормален имуноглобулин, или когато лечението е преустановено за повече от осем седмици.

Потенциалните усложнения често могат да бъдат избегнати, когато е сигурно, че пациентите:

- не са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин, чрез първоначално бавно инжектиране на продукта (вж. точка 4.2);
- са внимателно наблюдавани за всякакви симптоми през целия период на инфузия. По-специално пациенти, които не са получавали човешки нормален имуноглобулин, и пациенти, преминали от алтернативен продукт или когато е изминал продължителен период от предходната инфузия, трябва да се проследяват по време на първата инфузия и в продължение на един час след това, за да бъдат забелязани потенциални нежелани реакции.

Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани поне 20 минути след приложението.

Съмнение за алергичен или анафилактичен тип реакции изисква незабавно преустановяване на инжектирането. В случай на шок, трябва да се прилага стандартното медицинско лечение.

Свърхчувствителност

Истинските алергични реакции са редки. Те могат да възникнат, по-специално, при пациенти с анти-IgA антитела, които трябва да бъдат лекувани с особено внимание. Пациентите с анти-IgA антитела, при които лечението с подкожни IgG продукти остава единствен вариант, трябва да се лекуват с Hizentra само под строг лекарски контрол.

В редки случаи човешкият нормален имуноглобулин може да индуцира спадане на кръвното налягане с анафилактична реакция, дори при пациенти, които са понесли предишно лечение с човешки нормален имуноглобулин.

Тромбоемболия

С употребата на имуноглобулини се свързват артериални и венозни тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, тромбоза на дълбоките вени и белодробна емболия. Изисква се повишено внимание при пациенти с предварително съществуващи рискови фактори за тромботични събития (например напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдово заболяване или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромбофилни нарушения, пациенти с продължителна имобилизация, пациенти с тежка хиповолемия, пациенти със заболявания, повишаващи вискозитета на кръвта). Пациентите трябва да бъдат информирани за първите симптоми на тромбоемболични събития, включително задух, болка и оток в крайник, фокални неврологични дефицити и болка в гърдите, и трябва да бъдат посъветвани веднага да се свържат със своя лекар при възникване на симптомите. Пациентите трябва да са с достатъчно ниво на хидратация преди употребата на имуноглобулини.

Синдром на асептичен менингит (AMS)

Има съобщения за AMS при интравенозно или подкожно приложение на имуноглобулини. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с имуноглобулини. AMS се характеризира със следните признаци и симптоми: тежко главоболие, вратна ригидност, сънливост, повишена температура, фотофобия, гадене и повръщане. Пациенти с признаци и симптоми на AMS трябва да се подлагат на подробен неврологичен преглед, включително ликворно изследване, за изключване на други причини за менингит. Прекъсването на лечението с имуноглобулини може да доведе до ремисия на AMS в рамките на няколко дни без последствия.

Информация относно безопасността по отношение на трансмисивни патогени

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на приложение на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните порции дарена кръв и сборната плазма за специфични маркери за инфекция, и включването на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма,

възможността за предаване на инфекциозни агенти не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за непознати или новопоявяващи се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка като HIV, HBV и HCV, както и спрямо вирусите без обвивка HAV и парвовирус B19.

Съществува обнадеждаващ клиничен опит относно липсата на предаване на хепатит А или на парвовирус B19 с имуноглобулините и също така се приема, че съдържанието на антитела допринася съществено за безопасността по отношение на вирусите.

Повлияване на резултатите от серологични изследвания

След инфузия на имуноглобулин преходното увеличение на различните пасивно предадени антитела в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащо положителни резултати при серологично изследване.

Пасивното предаване на антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В и D, може да повлияе резултатите от някои серологични тестове за еритроцитни алоантитела (напр. теста на Coombs).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон/спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Педиатрична популация

Същите предупреждения и предпазни мерки се отнасят за педиатричната популация.

Старческа възраст

Същите предупреждения и предпазни мерки се отнасят за пациентите в старческа възраст.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да намали ефикасността на живи атенюирани вирусни ваксини като тези срещу морбили, заушка, рубеола и варицела за период от минимум шест седмици до три месеца. След прилагането на този лекарствен продукт трябва да има интервал от 3 месеца преди ваксиниране с живи атенюирани вирусни ваксини. В случая с морбили, това намаляване на ефикасността може да трае до 1 година. По тази причина при пациентите, получаващи ваксина за морбили, трябва да се направи тест за състоянието на антитела.

Педиатрична популация

Същите взаимодействия могат да възникнат при педиатричната популация.

Старческа възраст

Същите взаимодействия могат да възникнат при пациентите в старческа възраст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от проспективни клинични изпитвания за употребата на човешки нормален имуноглобулин при бременни жени са ограничени. Ето защо Hizentra трябва да се прилага с повишено внимание при бременни жени. Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не трябва да се очакват вредни въздействия върху хода на бременността или върху фетуса и новороденото.

Продължителното лечение на бременната жена осигурява пасивен имунитет за новороденото.

Кърмене

Данните от проспективни клинични изпитвания по отношение на употребата на човешки нормален имуноглобулин при кърмещи жени са ограничени. Следователно Hizentra трябва да се

прилага внимателно при кърмачки. Клиничният опит с имуноглобулини обаче предполага да не се очакват вредни ефекти за новороденото. Имуноглобулините се екскретират в млякото и могат да допринесат за предаването на защитни антитела на новороденото.

Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини предполага да не се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Hizentra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, напр. предизвиква замаяност (вж. точка 4.8). Пациентите, които получават нежелани реакции по време на лечението, трябва да изчакат отзвучаването им, преди да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Понякога могат да се появят нежелани реакции като втрисане, главоболие, повишена температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста.

Рядко човешките нормални имуноглобулини могат да причинят внезапно спадане на кръвното налягане и в отделни случаи – анафилактичен шок, дори когато пациентът не е проявил признаци на свръхчувствителност при предишно приложение.

Локални реакции на мястото на инфузия: оток, болезненост, зачервяване, индурация, локално затопляне, сърбеж, кръвонасядане и обрив.

За безопасността по отношение на трансмисивните патогени вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции (НЛР) са събрани от клинични проучвания с Hizentra - 7 изпитвания фаза III при пациенти с първичен имунен дефицит (n = 231), 2 фаза IV проучвания при пациенти със СПИ (n= 74), 1 фаза III проучване (n = 115) и 1 удължено проучване (n= 82) при пациенти с ХВДП (общо N = 502 пациенти; 26 646 инфузии). Съобщенията от тези проучвания НЛР са обобщени и класифицирани по-долу съгласно системо-органната класификация (СОК и ниво на предпочитан термин) и честота по MedDRA.

Честотата им на пациент или на инфузия е оценена с помощта на следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). За спонтанните съобщения на НЛР в постмаркетинговия период честотата на съобщаване е категоризирана като неизвестна.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред на тяхната честота.

Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), свързани с Hizentra, получени от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение, честота на съобщаване на пациент или на инфузия

Системо-органен клас (SOC, MedDRA)	НЛР (Предпочитан термин по MedDRA, ПТ)	Категория по честотата на НЛР на пациент	Категория по честотата на НЛР на инфузия
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести	Редки
	Анафилактична реакция	С неизвестна честота	С неизвестна честота

Системо-органен клас (SOC, MedDRA)	НЛР (Предпочитан термин по MedDRA, ПТ)	Категория по честотата на НЛР на пациент	Категория по честотата на НЛР на инфузия
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	Нечести
	Замаяност, мигрена	Чести	Редки
	Тремор (включително психомоторна хиперактивност)	Нечести	Редки
	Асептичен менингит	Нечести	Много редки
	Усещане за парене	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Нечести	Много редки
Съдови нарушения	Хипертония	Чести	Редки
	Зачервяване	Нечести	Редки
	Емболични и тромботични събития	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария, болка в корема	Чести	Нечести
	Гадене, повръщане	Чести	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Много чести	Нечести
	Пруритус, утрикария	Чести	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка, артралгия	Чести	Нечести
	Мускулни спазми, мускулна слабост	Нечести	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инфузия	Много чести	Много чести
	Умора (включително неразположение), пирексия	Чести	Нечести
	Болка в гърдите, грипоподобно заболяване, болка	Чести	Редки
	Втрисане (включително хипотермия)	Нечести	Редки
	Язва на мястото на инфузия	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Изследвания	Повишено ниво на креатин в кръвта	Нечести	Редки

Педиатрична популация

Клиничните изпитвания с Hizentra показват подобен общ профил на безопасност при педиатрични и възрастни пациенти с ПИД.

Hizentra не е оценяван в клинични проучвания при педиатрични пациенти с ХВДП на възраст под 18 години.

Старческа възраст

Същите нежелани реакции могат да възникнат при пациенти в старческа възраст. Информацията, получена от клинични изпитвания, не показва разлика в профила на безопасност при пациенти на възраст >65 години спрямо този при по-млади пациенти.

Постмаркетинговият опит с Hizentra при пациенти на възраст >65 години показват напълно подобен профил на безопасност при тази възрастова група като този при по-млади пациенти.

Вижте точка 4.4 за подробна информация за рисковите фактори и препоръките за мониториране.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Последиците от предозиране не са известни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за екстравакуларно приложение, АТС код: J06BA01.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа основно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър антитела срещу инфекциозни агенти.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антителата, налични в нормалната популация. Обикновено се приготвя от сборна плазма от не по-малко от 1000 донори. Разпределението на подкласовете на имуноглобулин G в него е строго пропорционално на това в нативната човешка плазма.

Механизъм на действие

При имунодефицит адекватни дози Hizentra могат да възстановят абнормно ниските нива на имуноглобулин G антитела до нормални граници, като по този начин помагат срещу инфекции.

Механизмът на действие при показания, различни от заместителна терапия, не е напълно изяснен, но включва имуномодулиращи ефекти.

СПИ (синдром на първичен имунодефицит)

При пилотно, проспективно, отворено, с едно рамо, многоцентрово проучване в Европа общо 51 пациенти със синдроми на първичен имунодефицит, на възраст между 3 и 60 години, са лекувани с Hizentra в продължение на 41 седмици. Средната доза, прилагана всяка седмица, е 0,12 g/kg телесно тегло (т.т.). По този начин са постигнати постоянни най-ниски нива на IgG със средна концентрация 7,99 - 8,25 g/l през целия период на лечение. Пациентите са получили общо 1831 инфузии седмично с Hizentra.

При проспективно, отворено, с едно рамо, многоцентрово изпитване в САЩ с Hizentra са лекувани за период до 15 месеца общо 49 пациенти със синдроми на първична имунна недостатъчност на възраст между 5 и 72 години. Средната доза, прилагана всяка седмица е 0,23 g/kg т.т.. По този начин са постигнати постоянни най-ниски нива на IgG със средна концентрация от 12,53 g/l през целия период на лечение. Участниците са получили общо 2264 седмични инфузии на Hizentra.

Няма докладвани сериозни бактериални инфекции в периода на ефикасност при лица, получаващи Hizentra по време на клинични проучвания.

За да се оцени безопасността и поносимостта на инфузии с по-висока скорост, приложени ръчно или чрез инфузионна помпа, 49 пациенти със СПИ на възраст между 2 и 75 години са включени в отворено, многоцентрово, с паралелни рамена, нерандомизирано фаза IV HILLO (Hizentra Label Optimization) проучване, в което са лекувани с Hizentra за поне 12 седмици (11 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18, 35 възрастни пациенти от 18 до 65 години и 3 пациенти в гериатрична възраст >65 години. Пациентите от първата група са получавали Hizentra чрез ръчно прилагане (n=16), като 2 до 7 инфузии седмично са прилагани със скорост на инфузията 30, 60 и 120 ml/час на едно място (вж. точка 4.2). На пациентите от втората група Hizentra е прилагана чрез инфузионна помпа (n=18), като седмично инфузиите с Hizentra са прилагани със скорост на инфузията 25, 50, 75 и 100 ml/час на едно място. В третата група обемът на инфузиите 25, 40 и 50 ml на едно място са допълнително оценени с прилагане на седмичните дози Hizentra (n=15) чрез инфузионна помпа. Във всичките три групи, всеки параметър на инфузията е използван в продължение на 4 седмици, след което участниците получили успешно минималния изискван брой валидни инфузии са прехвърлени да получават такива с по-високи параметри. Първичната крайна точка е процентът участници отговорили на по-висок параметър на инфузията:

Група	Параметри на инфузията и процент на отговорили (%)			
1. скорост на инфузия при ръчно прилагане	30 ml/час/място	60 ml/час/място	120 ml/час/място	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. скорост на инфузия при прилагане с инфузионна помпа	25 ml/час/място	50 ml/час/място	75 ml/час/място	100 ml/час/място
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. обем при прилагане с инфузионно устройство	25 ml/място	40 ml/място	50 ml/място	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Отговорили: в групата използваща инфузионна помпа, участници на които са приложени ≥ 3 валидни инфузии от 4 за инфузионен параметър; в групата чрез ръчно прилагане – участници, на които са приложени ≥ 60 % валидни инфузии за инфузионен параметър. Една инфузия се счита за валидна ако са приложени ≥ 95 % при планираната скорост на инфузия/обем на ≥ 1 място на инфузия.

Като цяло, броят на инфузиите без тежки реакции на мястото на прилагане спрямо общия брой инфузии (поносимост) е бил $\geq 0,98$ във всички групи за всички параметри на инфузиите. Не са наблюдавани клинично значими разлики в стойностите на най-ниските серумни концентрации на IgG между изходното ниво на ден 1 и края на проучването при всички участници.

ХВДП

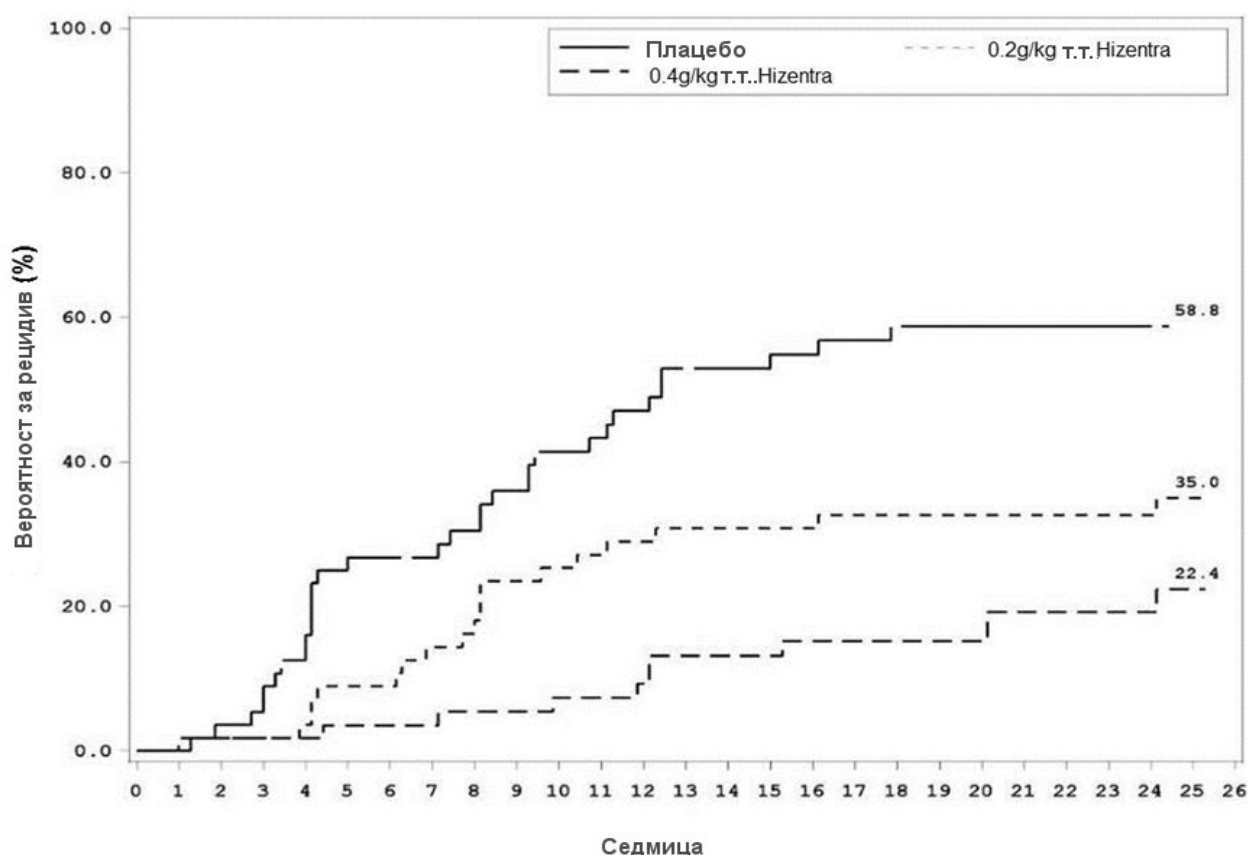
Безопасността, ефикасността и поносимостта на Hizentra при пациенти с ХВДП са оценени в многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелногрупово изпитване РАТН [Полиневропатия и лечение с Hizentra (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra)] фаза III. 172 възрастни пациенти с потвърдена ХВДП или такива с вероятност за ХВДП, които преди това са лекувани с интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) и са показали отговор, са рандомизирани в групи на 0,2 g/kg Hizentra т.т. седмично, 0,4 g/kg Hizentra т.т. седмично или плацебо и са проследени в продължение на 24 седмици. Средната продължителност на експозиция е 118,9 дни при 0,2 g/kg т.т. и 129 дни при 0,4 g/kg т.т. в групите на Hizentra (максимална експозиция съответно до 167 и 166 дни във всяка група). Участниците обикновено са използвали 4 инфузионни места паралелно (до 8 места паралелно). Общо 57 участници са получили 1 514 инфузии в плацебо-групата, 57 участници са получили 2 007 инфузии в групата на Hizentra 0,2 g/kg т.т. и 58 участници са получили 2 218 инфузии в групата на Hizentra 0,4 g/kg т.т. (общо 5 739 инфузии).

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът от пациентите, които са получили рецидив на ХВДП (определен като ≥ 1 точка увеличение в коригирания скор по Причина и лечение на възпалителна невропатия [Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT] в сравнение с изходното ниво) или са оттеглени по някаква друга причина в периода на лечение с Hizentra. Двете дози Hizentra демонстрират превъзходство спрямо плацебо за първичната крайна точка. Статистически значимо по-нисък процент от пациентите, лекувани с Hizentra, 32,8% за 0,4 g/kg т.т. и 38,6% за 0,2 g/kg т.т., са получили рецидив на ХВДП или са оттеглени по други причини в сравнение с 63,2% от пациентите, лекувани с плацебо (съответно $p < 0,001$ или $p = 0,007$). Когато се има предвид само рецидив, честотата на рецидив на ХВДП е 19,0% за 0,4 g/kg Hizentra т.т. и 33,3% за 0,2 g/kg Hizentra т.т. в сравнение с 56,1% за плацебо (съответно $p < 0,001$ или $p = 0,012$). Следователно през периода на лечение до 24 седмици с Hizentra е предотвратен рецидив при 81% и 67% от пациентите съответно в групата на 0,4 g/kg т.т. и 0,2 g/kg т.т., докато при плацебо-групата 44% от пациентите са без рецидив.

Времето до рецидив на ХВДП (Фигура 1) е оценено и съответните вероятности за рецидив на ХВДП въз основа на оценките по Kaplan-Meier са: плацебо, 58,8%; 0,2/kg Hizentra т.т., 35,0% и 0,4 g/kg Hizentra т.т., 22,4%. Коефициентът на риск (95% CI) за по-ниската доза и по-високата доза в сравнение с плацебо е съответно 0,48 (0,27, 0,85) и 0,25 (0,12, 0,49).

Разликата, наблюдавана между 0,2 g/kg телесно тегло и 0,4 g/kg Hizentra т.т., не достига статистическа значимост.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за време до рецидив на ХВДП



По отношение на скорвете за ефикасност (скор по INCAT, средна сила на захвата и сумарен скор на Медицински изследователски съвет (Medical Research Council)), пациентите в двете групи на Hizentra остават стабилни, докато пациентите в плацебо-групата се влошават. Участниците в групата с висока доза Hizentra остават стабилни по отношение на скор в перценти по цялостната скала за инвалидност, разработена от Rasch (Rasch-built Overall

Disability Scale, R-ODS). Пациентите в двете групи на Hizentra остават стабилни по отношение на електрофизиологичните показатели.

Многоцентрово, 48-седмично, открито продължение на проучване фаза III включва 82 пациенти с ХВДП от проучването РАТН. Продължението на проучването изследва дългосрочната безопасност и ефикасност на поддържаща терапия с Hizentra при двата вида седмични дози – 0,2 g/kg и 0,4 g/kg т. т. Поради дизайна на проучването, един и същи участник може да получава и двете дози по време на проучването; 72 участници получават дози 0,4 g/kg, а 73 участници получават дози 0,2 g/kg по време на периода на оценяване на ефикасността. Средният период на оценяване на ефикасността е 125,8 дни (диапазон: 1-330) в групата за прием на 0,2 g/kg т. т. и 196,1 дни (диапазон: 1-330) в групата за прием на 0,4 g/kg т. т. Пациенти, които са завършили основното проучване РАТН без рецидиви при доза 0,4 g/kg т. т. и първоначално получават тази доза в продължението на проучването, са с честота на рецидив 5,6% (1/18 пациенти). От всички пациенти, които получават 0,4 g/kg т.т. в продължението на проучването РАТН, 9,7% (7/72 пациенти) имат рецидив. Пациенти, които са завършили проучването РАТН без рецидив при доза 0,2 g/kg т.т. и първоначално получават тази доза в продължението на проучването, имат честота на рецидив 50% (3/6 пациенти). От всички пациенти, които получават 0,2 g/kg т.т. в продължението на проучването, 47,9% (35/73 пациенти) имат рецидив. Титриране с намаляване на дозата в продължението на проучването при пациенти, които са завършили проучването РАТН на която и да било доза от 0,4 g/kg до 0,2 g/kg т.т. е възможно при 67,9% от участниците (19/28 пациенти) без възникване на рецидив; всички от 9-те участници с рецидиви се възстановяват в рамките на 4 седмици след лечение с доза 0,4 g/kg т.т. Силата на захвата, MRC сумарния скор и R-ODS персентилния скор остават стабилни в сравнение с изходното ниво при пациентите, които никога не са имали рецидив в продължението на проучването.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Hizentra са установени при педиатрични участници на възраст от 2 до 18 години. Hizentra е оценен при 68 педиатрични участници със СПИ на възраст от 2 до < 12 години и при 57 педиатрични участници на възраст от 12 до < 18 години. Не е имало разлики в профилите на фармакокинетиката, безопасността и ефикасността, в сравнение с тези при възрастни участници. Не са били необходими специфични за педиатричните пациенти корекции на дозата, за да се постигнат желаните серумни нива на IgG. Не са наблюдавани разлики във фармакодинамичните свойства между изследвания с възрастни и педиатрични пациенти със СПИ.

Hizentra не е оценяван в клинични проучвания при педиатрични пациенти с ХВДП, които са на възраст под 18 години.

Старческа възраст

Не са наблюдавани принципни разлики по отношение на безопасността или ефикасността между участници със СПИ на възраст > 65 години и участници със СПИ на възраст от 18 до 65 години.

В клиничните проучвания Hizentra е оценен при 13 пациенти със СПИ на възраст > 65 години.

Не са наблюдавани принципни разлики по отношение на безопасността или ефикасността между участници с ХВДП на възраст > 65 години и участници с ХВДП на възраст от 18 до 65 години. В клиничните проучвания при пациенти с ХВДП, 61 участници на възраст > 65 години са лекувани с Hizentra.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на Hizentra пикови серумни нива се постигат след приблизително два дни.

Елиминиране

IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система.

СПИ

В клинично изпитване фаза III с Hizentra ($n = 46$) пациентите постигат постоянни най-ниски нива (средно 8,1 g/l) за период от 29 седмици, когато получават средни седмични дози от 0,06 до 0,24 g/kg т.т..

Симулации чрез емпирични популационни фармакокинетични модели са показали, че сравними експозиционни нива на IgG ($AUC_{0-14\text{дни}}$, $C_{\min 14\text{дни}}$) могат да се получат, ако Hizentra се прилага подкожно на всеки две седмици, като се използва доза два пъти по-висока от седмичната доза по време на поддържаща терапия.

Освен това, тези симулации са показали, че могат да се постигнат сравними минимални нива на серумния IgG, когато седмичната поддържаща доза на Hizentra се прилага в пропорционални количества по-често от веднъж седмично (напр. 2 пъти седмично, 3 пъти седмично, 5 пъти седмично или ежедневно).

Симулацията на 2-3 пропуснати дневни дози води до намаляване на медианата на нивата на серумния IgG от $\leq 4\%$ в сравнение със системното ежедневно прилагане. Чрез заместване на пропуснатите дневни дози при възобновяване на ежедневното прилагане профилът на концентрация на медианата се възстановява в рамките на 2 до 3 дни. Въпреки това, ако пропуснатите дози не се заменят при възобновяване на прилагането, са необходими до 5 - 6 седмици за връщане на минималните нива на IgG в стационарно състояние.

Педиатрична популация

Не са наблюдавани разлики във фармакокинетичните параметри между възрастни и педиатрични пациенти със СПИ в проучванията.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики във фармакокинетичните параметри между участници със СПИ на възраст > 65 години и участници на възраст от 18 до 65 години.

ХВДП

В проучването РАТН участниците ($n = 172$) постигат поддържани най-ниски нива за период от 24 седмици, когато получават седмични дози съответно 0,2 g/kg т.т. и 0,4 g/kg т.т.. Средната (SD) най-ниска концентрация на IgG след лечение с Hizentra е 20,4 (3,24) g/l в групата с 0,4 g/kg т.т. и 15,4 (3,06) g/l в групата с 0,2 g/kg т.т. Симулации с популационни фармакокинетични модели в проучването РАТН предполагат, че сходна IgG експозиция ($C_{\max}$, $AUC_{0-14\text{ дни}}$, $C_{\min}$, 14 дни) се постига, когато двойната седмична доза Hizentra се прилага на всеки две седмици при пациенти с ХВДП. Тези симулации също предполагат, че се постига съответно сравнима експозиция на IgG, когато седмичната поддържаща доза на Hizentra е разделена на няколко дози, приложени на по-малък интервал (2 до 7 пъти седмично) при популацията пациенти с ХВДП.

Педиатрична популация

Hizentra не е оценяван в клинични проучвания при педиатрични пациенти с ХВДП, които са на възраст под 18 години.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики във фармакокинетичните параметри между участници с ХВДП на възраст > 65 години и участници на възраст от 18 до 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са естествена съставна част на човешкия организъм. L-пролинът е физиологична, неесенциална аминокиселина.

Безопасността на Hizentra е оценена в няколко предклинични проучвания, като особено внимание е обърнато на помощното вещество L-пролин. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност и токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-пролин
Полисорбат 80
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца
След отваряне на флакона или предварително напълнената спринцовка в блистер, разтворът трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона или предварително напълнената спринцовка в блистер в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони

5, 10 или 20 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) и 50 ml разтвор във флакон (стъкло тип II), със запушалка (халобутил), капачка (алуминиева обкатка) и отчупващ се диск (пластмасов).

Видове опаковки по 1, 10 или 20 флакона:

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

Предварително напълнени спринцовки

5, 10, 20 или 50 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (цикло-олефин-кополимер (СОС)), опакована в блистер заедно с абсорбатор на кислород.

Видове опаковки по 1 предварително напълнена спринцовка:

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

Видове опаковки по 10 предварително напълнени спринцовки:

1 g /5 ml

2 g /10 ml

4 g /20 ml

Опаковката не съдържа тампони, напоени със спирт, игли и други консумативи.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Hizentra се доставя като готов за употреба разтвор във флакони за еднократна употреба или предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба. Hizentra трябва да се използва/влива възможно най-скоро след отварянето на флакона или предварително напълнената спринцовка в блистер. Не използвайте Hizentra, ако флаконът или блистерът на предварително напълнената спринцовка са отворени или дефектни.

Преди употреба лекарственият продукт трябва да бъде затоплен до стайна или телесна температура.

Разтворът трябва да е бистър и бледожълт, или светлокафяв.

Разтвори, които са мътни или имат утайка, не трябва да бъдат използвани.

Неизползваният лекарствен продукт, отпадъчните материали от него и абсорбаторът на кислород трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флакони

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

Предварително напълнени спринцовки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 април 2011 г.

Дата на първото подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10,
CH-3000 Bern 22
Швейцария

или

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност(ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**ВЪНШНА КУТИЯ (флакон)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение
човешки нормален имуноглобулин (s.c. Ig)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин. 200 mg

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

IgA..... ≤ 50 микрограма

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-пролин, полисорбат 80, вода за инжекции
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

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

Флакон(и)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се прилага вътресъдово.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникалния идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВЪНШНИТЕ ОПАКОВКИ**ВЪНШНА КУТИЯ (предварително напълнена спринцовка)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение в предварително напълнена спринцовка
човешки нормален имуноглобулин (s.c. Ig)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml съдържа:

Човешки имуноглобулин, нормален 200 mg

IgG $\geq 98 \%$

IgA..... ≤ 50 микрограма

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ СРЕДСТВА

Помощни вещества: L-пролин, полисорбат 80, вода за инжекции.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

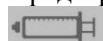
1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Предварително напълнена(и) спринцовка(и)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се инжектира вътресъдово.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в блистер във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml предварително напълнена спринцовка
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml предварително напълнени спринцовки
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml предварително напълнена спринцовка
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml предварително напълнени спринцовки
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml предварително напълнена спринцовка
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml предварително напълнена спринцовки
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml предварително напълнена спринцовка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникалния идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение
човешки нормален имуноглобулин (s.c. Ig)
Само за подкожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение в предварително напълнена спринцовка
човешки нормален имуноглобулин (s.c. Ig)
Само за подкожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение

Човешки нормален имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (s.c. Ig = имуноглобулин за подкожно приложение)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия медицински специалист. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hizentra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra
3. Как да използвате Hizentra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hizentra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Hizentra и за какво се използва

Какво представлява Hizentra

Hizentra принадлежи към групата лекарства, наречени човешки нормални имуноглобулини. Имуноглобулините са известни още като антитела и са кръвни протеини, които помагат на Вашия организъм да се пребори с инфекции.

Как действа Hizentra

Hizentra съдържа имуноглобулини, които се получават от кръвта на здрави хора. Имуноглобулините се произвеждат от имунната система на човешкия организъм. Те помагат на организма Ви да се бори с инфекциите, причинени от бактерии и вируси или да поддържа баланса във Вашата имунна система (така наречената "имуномодулация"). Лекарството действа по същия начин като имуноглобулините, които естествено присъстват във Вашата кръв.

За какво се използва Hizentra

Заместителна терапия

Hizentra се използва, за да се повишат неестествено ниските нива на имуноглобулини във Вашата кръв до нормални нива (заместваща терапия). Лекарството се използва при възрастни пациенти и деца (0 – 18 години) при следните състояния:

1. Лечение на пациенти с вродена намалена способност или неспособност да произвеждат имуноглобулини (първични имунни дефицити). Това включва състояния като:
 - ниски нива на имуноглобулините (хипогамаглобулинемия) или липса на имуноглобулини (агамаглобулинемия) в кръвта
 - комбинация от ниски нива на имуноглобулините, чести инфекции и неспособност да се произвеждат достатъчни количества антитела след ваксинация (общ променлив имунен дефицит)

- комбинация от ниско ниво или липса на имуноглобулини, и липса на или нефункционални имунни клетки (тежък комбиниран имунен дефицит)
- липса на определени подкласове имуноглобулин G, причиняваща повтарящи се инфекции.

2. Лечение на пациенти с ниски нива или наличие на нефункционални имуноглобулини при придобити заболявания (вторичен имунодефицит), които имат тежки или повтарящи се инфекции, поради отслабена имунна система в резултат на други заболявания или лечения.

Имуномодулиращо лечение при пациенти с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)

Hizentra се използва също при пациенти с ХВДП, форма на автоимунно заболяване. ХВДП се характеризира с хронично възпаление на периферните нерви, което причинява мускулна слабост и/или изтръпване главно в краката и ръцете. Счита се, че в основата на такова възпаление лежи атака от страна на защитната система на организма и имуноглобулините, съдържащи се в Hizentra, помагат нервите да се предпазят от такава атака (имуномодулиращо лечение).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra

НЕ прилагайте Hizentra:

- ▶ ако сте алергични към човешки имуноглобулини, полисорбат 80 или L-пролин.
 - ➔ Преди началото на лечението информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако по-рано сте имали непоносимост към някоя от тези съставки.
- ▶ ако страдате от хиперпролинемия (генетично нарушение, което води до високи нива на аминокиселината пролин в кръвта).
- ▶ в кръвоносен съд.

Предупреждения и предпазни мерки

- ➔ Говорете с Вашия лекар или медицински специалист, преди да използвате Hizentra.

Възможно е да сте алергични (свръхчувствителни) към имуноглобулини, без да знаете за това. Все пак, истинските алергични реакции са редки. Те могат да възникнат, дори ако в миналото са Ви прилагани човешки имуноглобулини и тогава сте ги понесли добре. Възможно е това да стане, особено ако нямате достатъчно имуноглобулин тип А (IgA) в кръвта (IgA дефицит).

- ➔ Преди лечението, информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако имате дефицит на имуноглобулин тип А (IgA). Hizentra съдържа остатъчни количества IgA, които могат да причинят алергична реакция.

В такива редки случаи е възможно да настъпят алергични реакции, като внезапно спадане на кръвното налягане или шок (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

- ➔ Ако забележите такива реакции по време на инфузия на Hizentra, спрете инфузията и се свържете с Вашия лекар или посетете най-близката болница незабавно.

- ➔ Информирайте Вашия лекар, ако сте имали заболяване на сърцето или кръвоносните съдове или съсиреци в кръвоносните съдове, имате кръв с по-гъста консистенция или сте били обездвижени за известно време. Тези фактори могат да повишат риска при Вас за образуване на съсирек в кръвоносен съд след използване на Hizentra. Освен това информирайте Вашия лекар какви лекарства използвате, тъй като някои лекарства, като тези, които съдържат хормона естроген (например таблетките с контрацептиви), могат да повишат риска при Вас от образуване на съсирек в кръвоносен съд. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите признаци и симптоми като задух, болка в гръдния кош, болка и подуване на крайник, слабост или изтръпване на едната страна на тялото след получаване на Hizentra.

- ➔ Свържете се с Вашия лекар, ако получите следните признаци и симптоми: силно главоболие, скованост на врата, сънливост, повишена температура, фотофобия, гадене и

повръщане след прилагане на Hizentra. Вашият лекар ще реши дали са необходими допълнителни изследвания и дали лечението с Hizentra трябва да се продължи.

Вашият медицински специалист ще избегне потенциални усложнения, когато се увери:

- ▶ че не сте чувствителни към човешки нормален имуноглобулин.
В началото лекарството трябва да се влива бавно. Трябва да се спазва стриктно препоръчителната скорост на инфузия, дадена в точка 3. „Как да използвате Hizentra”.
 - ▶ че сте внимателно наблюдавани за всякакви симптоми през целия период на инфузия, особено:
 - ако приемате човешки нормален имуноглобулин за пръв път
 - ако сте преминали на това лечение от друго лекарство
 - ако е имало продължителен интервал (повече от осем седмици) от предишната инфузия.
- В тези случаи се препоръчва да бъдете наблюдавани по време на първата инфузия и един час след това. Ако горните точки не се отнасят за Вас, препоръчва се да бъдете наблюдавани в продължение на поне 20 минути след приложение.

Други лекарства и Hizentra

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ➔ Не трябва да смесвате други лекарства с Hizentra.
- ➔ Преди ваксинация, информирайте лекаря, който ще Ви ваксинира, за лечението Ви с Hizentra.
Hizentra може да повлияе ефективността на някои живи ваксини, като тези срещу морбили, заушка, рубеола и варицела. Поради това, след приема на това лекарство може да се наложи да изчакате до 3 месеца, преди да Ви се приложи Вашата ваксина от живи атенюирани вируси. В случая с ваксинацията срещу морбили това повлияване може да продължи до 1 година.

Бременност, кърмене и фертилитет

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако сте бременна, планирате да забременеете или кърмите. Вашият лекар ще прецени дали можете да приемате Hizentra по време на бременността или докато кърмите.

Не са провеждани клинични изпитвания с Hizentra при бременни жени. Въпреки това, лекарства, които съдържат имуноглобулини са използвани при бременни жени или жени, които кърмят в продължение на години и не са наблюдавани вредни ефекти върху протичането на бременността или върху бебето.

Ако кърмите и получавате Hizentra, имуноглобулините на лекарството могат също да бъдат открити в кърмата. Затова Вашето бебе може да бъде защитено от определени инфекции.

Шофиране и работа с машини

Пациентите могат да получат ефекти като замаяване или гадене по време на лечение с Hizentra, които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини. Ако това се случи, не трябва да шофирате или да работите с машини, докато тези ефекти не изчезнат.

Hizentra съдържа пролин

Не трябва да го използвате, ако страдате от хиперпролинемия (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra”). Моля, уведомете Вашия лекар преди лечението.

Друга важна информация относно Hizentra

Кръвни изследвания

Възможно е резултатите от някои кръвни изследвания (серологични тестове) да бъдат повлияни известно време след прилагане на Hizentra.

Преди всяко изследване на кръвта информирайте Вашия лекар за лечението Ви с Hizentra.

Информация за това от какво е получен Hizentra

Hizentra е получен от човешка кръвна плазма (това е течната съставка на кръвта). Когато лекарствата се произвеждат от човешка кръв или плазма, се вземат определени мерки с цел да се избегне предаването на инфекции на пациентите. Те включват:

- внимателен подбор на донорите на кръв и плазма, за да се изключат тези, при които има риск да са носители на инфекции, и
- изследване на всяка отделна единица дарена кръв и сборната плазма за наличие на вируси/инфекции.

Производителите на тези лекарства включват в процеса на обработка на кръвта или плазмата конкретни стъпки, които да инактивират или отстранят вирусите. Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарства, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася за всякакви непознати или новопоявяващи се вируси и други инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка, като вируса на човешкия имунен дефицит (HIV, вируса на СПИН) и вирусите на хепатит В и С (възпаление на черния дроб), както и спрямо тези без обвивка като вируса на хепатит А и парвовирус В19.

➔ Строго се препоръчва всеки път, когато приемате доза Hizentra, да се записват името и партидният номер на продукта, за да се проследяват използваните партиди (вж. точка 3 „Как да използвате Hizentra”).

Hizentra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон/спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hizentra

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.

Дозировка

Вашият лекар ще изчисли правилната доза за Вас, като вземе предвид теглото Ви и отговора към лечението.

Не променяйте дозата или интервалите на прилагане, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако мислите, че трябва да получавате Hizentra по-често или по-рядко, разговаряйте с Вашия лекар. Ако мислите, че сте пропуснали доза, информирайте Вашия лекар възможно най-скоро.

Заместително лечение

Вашият лекар ще прецени дали се нуждаете от натоварваща доза (за възрастни и деца) от най-малко 1 до 2,5 ml/kg телесно тегло, разделена за няколко дни. След това, поддържащите дози могат да бъдат прилагани през равни интервали от ежедневно до веднъж на всеки две седмици, за да се достигне кумулативна месечна доза (с натрупване) от около 2-4 ml/kg телесно тегло. Вашият медицински специалист може да коригира дозата въз основа на Вашия отговор към лечението.

Имуномодулиращо лечение

Вашият лекар ще започне лечение с Hizentra 1 седмица след Вашата последна интравенозна инфузия на имуноглобулин, чрез прилагане под кожата (подкожно), със седмична доза от 1,0 до 2,0 ml/kg телесно тегло. Вашият лекар ще определи Вашата седмична доза Hizentra.

Ежеседмичните поддържащи дози могат да бъдат разделени на по-малки дози и да се прилагат толкова често, колкото е необходимо, в рамките на седмицата. За прилагане на всеки две седмици Вашият лекар ще удвои седмичната доза Hizentra. Вашият медицински специалист може да коригира дозата според Вашия отговор на лечението.

Начин на прилагане и път на въвеждане

В случай на домашно лечение, то ще бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на имунен дефицит/ХВДП с имуноглобулини за подкожно приложение и който може да даде напътствия на пациенти на домашно лечение.

Вие ще бъдете инструктирани и обучени за:

- асептичните техники на инфузия,
- воденето на дневник на лечението, и
- мерките, които трябва да бъдат взети в случай на сериозни нежелани реакции.

Място (места) на инфузиране

- Прилагайте Hizentra само подкожно.
- Може да инжектирате Hizentra на места като корем, бедро, горна част на ръката и отстрани на хълбока. Ако са предписани големи дози (> 50 ml), опитайте се да ги прилагате на няколко места.
- Може да използвате едновременно неограничен брой места. Местата за инфузия трябва да бъдат на разстояние поне 5 cm едно от друго.
- В случай че прилагате чрез инфузионно устройство (напр. инфузионна помпа), може да се използват повече от едно инфузионно устройство едновременно.
- В случай че прилагате ръчно със спринцовка Вие можете да използвате само една спринцовка за едно място. Ако трябва да приложите допълнителна спринцовка Hizentra, трябва да използвате нова игла за инжекции и да промените мястото на инфузия.
- Обемът на продукта, инфузиран на дадено място, може да варира.

Скорост(и) на инфузия

Вашият лекар ще определи подходящият за Вас начин на прилагане на инфузията и скоростта на вливане, като се вземе под внимание индивидуалната дозировка, честота на прилагане и поносимостта Ви към това лекарство.

Инфузия с помощта на устройство:

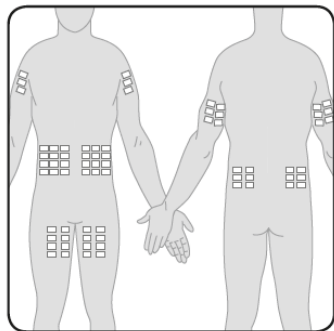
Препоръчителната начална скорост на инфузия не трябва да превишава 20 ml/час на едно място. Ако се понася добре, скоростта на инфузията може постепенно да се увеличи до 35 ml/час на едно място за последващи две инфузии. След това скоростта на вливане може да се увеличи допълнително според Вашата поносимост.

Инфузия чрез ръчно прилагане:

Препоръчителната начална скорост на вливане не трябва да превишава 0,5 ml/min на едно място (30 ml/час на едно място). Ако се понася добре, скоростта на вливане може да се увеличи до 2,0 ml/min/място (120 ml/час на едно място) за последващите инфузии. След това скоростта на вливане може да се увеличи допълнително според Вашата поносимост.

Инструкции за употреба

Следвайте стъпките по-долу и използвайте асептична техника за да приложите Hizentra.	
1	Почистване на работната повърхност Старателно почистете маса или друга равна повърхност като използвате антисептичен тампон.
2	Приготвяне на консумативите Поставете Hizentra и други консумативи и оборудване, необходими за инфузията на чиста и гладка повърхност.
3	Старателно измийте и подсушете ръцете си
4	Проверка на флаконите

	Прегледайте визуално Hizentra за наличие на частици в разтвора или обезцветяване, както и датата на изтичане на срока на годност преди прилагане на Hizentra. Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици. Не използвайте разтвори, които са били замразени. Приложете разтвор, който е със стайна или телесна температура. Използвайте разтвора веднага след като отворите флакона.	
5	Приготвяне на Hizentra за инфузия Почистете запушалката на флакона- Премахнете защитната капачка от флакона, за да се открие централната част на гумената запушалка. Почистете запушалката с тампон, напоен със спирт или антисептичен препарат и оставете да изсъхне. Прехвърляне на Hizentra в спринцовка за инфузия- Закрепете устройство за прехвърляне или игла към стерилна спринцовка като използвате антисептична техника. Ако използвате устройство за прехвърляне (вентилиран шип), следвайте инструкциите, дадени от производителя на устройството. Ако използвате игла, изтеглете буталото за да вкарате въздух в спринцовката, който е съизмерим с количеството Hizentra , което ще бъде изтеглено. След това въведете иглата в средата на запушалката на флакона. За да избегнете образуване на пяна, инжектирайте въздух в основната част на флакона (не в течността). Накрая изтеглете необходимото количество Hizentra. Когато използвате повече флакони, за да достигнете желаната доза повторете тази стъпка.	
6	Приготвяне на системата Прикрепете система за прилагане или набора с игла към спринцовката. Задействайте системата, за да премахнете останалия въздух.	
7	Пригответе мястото (местата) за инфузиране Изберете мястото (местата) за инфузиране- Броят и разположението на местата за инфузиране зависят от обема на общата доза. Разстоянието между местата за инфузиране трябва да е поне 5 см едно от друго. Може да използвате неограничен брой места едновременно.	
8	Въвеждане на иглата Хванете кожата с два пръста и въведете иглата в подкожната тъкан.	

	Закрепете иглата към кожата- ако е необходимо, използвайте марля и лепенка или прозрачна превръзка за да закрепите иглата на място.	
9	Инфузия на Hizentra Започнете инфузията. Ако използвате инфузионна помпа, следвайте инструкциите на производителя.	
10	Записване на данните за инфузията Запишете следните данни в своя дневник на лечение: • дата на прилагане, • партиден номер на лекарствения продукт, и • инфузиран обем, скорост на вливане, брой и разположение на места за инфузия.	
11	Почистване Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт и всички консумативи, използвани за прилагане след като приключите в съответствие с местните изисквания.	

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hizentra

Ако мислите, че сте получили твърде много Hizentra, обърнете се към Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Hizentra

Ако мислите, че сте пропуснали доза, обърнете се към Вашия лекар възможно най-скоро.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

- В изолирани случаи може да сте алергични (свръхчувствителни) към имуноглобулини и при Вас да се развият алергични реакции като внезапен спад на кръвното налягане или шок (напр. може да Ви прималее, да се почувствате замаяни, да припаднете, докато се изправяте, да Ви изстинат ръцете и ходилата, да имате усещане за необичайно сърцебиене или болка в гръдния кош, или да имате замъглено зрение).
- В изолирани случаи може да усетите болка и/или подуване на ръката или крака със затопляне над засегнатата област, промяна на цвета на ръката или крака, необясним задух, болка или дискомфорт в гръдния кош, влошаващи се при дълбоко вдишване, необяснимо учестен пулс, изтръпване или слабост от една страна на тялото, внезапно объркване или затруднен говор или разбиране. Това може да са признаци на поява на съсирек в кръвоносен съд.
- В изолирани случаи може да усетите силно главоболие с гадене, повръщане, схващане на врата, повишена температура и чувствителност към светлина. Това може да са признаци на

САМ (синдром на асептичен менингит), което е преходно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните обвивки на главния и гръбначния мозък.

- ➔ Ако забележите такива симптоми по време на инфузията с Hizentra, спрете инфузията и посетете най-близката болница незабавно.

Моля, вижте също точка 2 на тази листовка относно риска от алергични реакции, съсиреци в кръвоносни съдове и САМ.

Нежеланите реакции, наблюдавани при контролирани клинични проучвания, са представени в низходящ ред по отношение на честотата. Нежеланите реакции, наблюдавани в постмаркетингови условия, са с неизвестна честота:

Следните нежелани реакции са **много чести** (засягат повече от 1 на 10 пациенти):

- Главоболие
- Обрив
- Реакции на мястото на инфузията

Следните нежелани реакции са **чести** (засягат от 1 до 10 на 100 пациенти):

- Замаяност
- Мигрена
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Диария
- Болка в корема
- Гадене
- Повръщане
- Сърбеж (пруритус)
- Копривна треска (уртикария)
- Болка, свързана с мускулите и костите (костно-мускулни болки)
- Болка в ставите (артралгия)
- Треска
- Умора (отпадналост) включително общо неразположение
- Болка в гърдите
- Грипоподобни симптоми
- Болка

Следните нежелани реакции са **нечести** (засягат от 1 до 10 на 1 000 пациенти):

- Свръхчувствителност
 - Неволево треперене на една или повече части на тялото (тремор, включително психомоторна хиперактивност)
 - Ускорена сърдечна дейност (тахикардия)
 - Горещи вълни
 - Мускулни спазми
 - Мускулна слабост
 - Втрисане, включително ниска телесна температура
 - Отклонение в резултат от кръвен тест, който може да показва нарушена чернодробна и бъбречна функция
- В изолирани случаи може да се появи язва на мястото на инфузия или усещане за парене. Може да намалите възможните нежелани реакции, ако прилагате Hizentra бавно.

Такива нежелани реакции могат да настъпят, дори ако в миналото са Ви били прилагани човешки имуноглобулини и тогава сте ги понесли добре.

Вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra“ за допълнителна информация за обстоятелствата, които повишават риска от нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицински специалист. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hizentra

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”/“EXP”.
- Трябва да използвате/влеете това лекарство възможно най-скоро след отваряне на флакона. Не използвайте Hizentra, ако флаконът е отворен или дефектен.
- Да не се съхранява над 25 °C.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hizentra

- **Активното вещество** е човешки нормален имуноглобулин. Един ml съдържа 200 mg човешки нормален имуноглобулин, от които поне 98% е имуноглобулин тип G (IgG). Приблизителният процент на подкласовете IgG е както следва:
IgG1.....69%
IgG2.....26%
IgG3.....3%
IgG4.....2%
Това лекарство съдържа следи от IgA (не повече от 50 микрограма/ml).
- **Другите съставки** (помощни вещества) са L-пролин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Hizentra и какво съдържа опаковката

Hizentra е инжекционен разтвор за подкожно приложение (200 mg/ml). Цветът може да варира от бледожълт до светлокафяв.

Hizentra се предлага във флакони от 5, 10, 20 или 50 ml.

Hizentra се предлага също и в предварително напълнени спринцовки от 5, 10, 20 и 50 ml.

Видове опаковки

Опаковки по 1, 10 или 20 флакона

Hizentra се предлага също в опаковки от 1 (за 5, 10, 20, 50 ml) или 10 (за 5, 10, 20 ml) предварително напълнени спринцовки.

Моля, имайте предвид, че тампони, напоени със спирт, игли и други консумативи или оборудване не са включени в опаковката.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D35041 Marburg

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV

Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA

Tél: + 33 1 53 58 54 00

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

Hrvatska

Marti Farm d.o.o

Tel: +385 1 5588297

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji

Tel: +386 41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 305 17254

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Ísland

CSL Behring AB

Sími: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

Hizentra 200 mg/ml инжекционен разтвор за подкожно приложение в предварително напълнена спринцовка

Човешки нормален имуноглобулин (Human normal immunoglobulin) (s.c. Ig = имуноглобулин за
подкожно приложение)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство,
тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия медицински специалист. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hizentra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra
3. Как да използвате Hizentra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hizentra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Hizentra и за какво се използва

Какво представлява Hizentra

Hizentra принадлежи към групата лекарства, наречени човешки нормални имуноглобулини. Имуноглобулините са известни още като антитела и са кръвни протеини, които помагат на Вашия организъм да се пребори с инфекции.

Как действа Hizentra

Hizentra съдържа имуноглобулини, които се получават от кръвта на здрави хора. Имуноглобулините се произвеждат от имунната система на човешкия организъм. Те помагат на организма Ви да се бори с инфекциите, причинени от бактерии и вируси или да поддържа баланса във Вашата имунна система (така наречената „имуномодулация“). Лекарството действа по същия начин като имуноглобулините, които естествено присъстват във Вашата кръв.

За какво се използва Hizentra

Заместителна терапия

Hizentra се използва, за да се повишат неестествено ниските нива на имуноглобулини във Вашата кръв до нормални нива (заместваща терапия). Лекарството се използва при възрастни пациенти и деца (0 – 18 години) при следните състояния:

1. Лечение на пациенти с вродена намалена способност или неспособност да произвеждат имуноглобулини (първични имунни дефицити). Това включва състояния като:
 - ниски нива на имуноглобулините (хипогамаглобулинемия) или липса на имуноглобулини (агамаглобулинемия) в кръвта
 - комбинация от ниски нива на имуноглобулините, чести инфекции и неспособност да се произвеждат достатъчни количества антитела след ваксинация (общ променлив имунен дефицит)

- комбинация от ниско ниво или липса на имуноглобулини, и липса на или нефункционални имунни клетки (тежък комбиниран имунен дефицит)
 - липса на определени подкласове имуноглобулин G, причиняваща повтарящи се инфекции.
2. Лечение на пациенти с ниски нива или наличие на нефункционални имуноглобулини при придобити заболявания (вторичен имунодефицит), които имат тежки или повтарящи се инфекции, поради отслабена имунна система в резултат на други заболявания или лечения.

Имуномодулиращо лечение при пациенти с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)

Hizentra се използва също при пациенти с ХВДП, форма на аутоимунно заболяване. ХВДП се характеризира с хронично възпаление на периферните нерви, което причинява мускулна слабост и/или изтръпване главно в краката и ръцете. Счита се, че в основата на такова възпаление лежи атака от страна на защитната система на организма и имуноглобулините, съдържащи се в Hizentra, помагат нервите да се предпазят от такава атака (имуномодулиращо лечение).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra

НЕ прилагайте Hizentra:

- ▶ ако сте алергични към човешки имуноглобулини, полисорбат 80 или L-пролин.
 - ➔ Преди началото на лечението информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако по-рано сте имали непоносимост към някоя от тези съставки.
- ▶ ако страдате от хиперпролинемия (генетично нарушение, което води до високи нива на аминокиселината пролин в кръвта).
- ▶ в кръвоносен съд.

Предупреждения и предпазни мерки

- ➔ Говорете с Вашия лекар или медицински специалист, преди да използвате Hizentra.

Възможно е да сте алергични (свръхчувствителни) към имуноглобулини, без да знаете за това. Все пак, истинските алергични реакции са редки. Те могат да възникнат, дори ако в миналото са Ви прилагани човешки имуноглобулини и тогава сте ги понесли добре. Възможно е това да стане, особено ако нямате достатъчно имуноглобулин тип A (IgA) в кръвта (IgA дефицит).

- ➔ Преди лечението, информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако имате дефицит на имуноглобулин тип A (IgA). Hizentra съдържа остатъчни количества IgA, които могат да причинят алергична реакция.

В такива редки случаи е възможно да настъпят алергични реакции, като внезапно спадане на кръвното налягане или шок (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

- ➔ Ако забележите такива реакции по време на инфузия на Hizentra, спрете инфузията и се свържете с Вашия лекар или посетете най-близката болница незабавно.

- ➔ Информирайте Вашия лекар, ако сте имали заболяване на сърцето или кръвоносните съдове или съсиреци в кръвоносни съдове, имате кръв с по-гъста консистенция или сте били обездвижени за известно време. Тези фактори могат да повишат риска при Вас за образуване на съсирек в кръвоносен съд след използване на Hizentra. Освен това информирайте Вашия лекар какви лекарства използвате, тъй като някои лекарства, като тези, които съдържат хормона естроген (например таблетките с контрацептиви), могат да повишат риска при Вас от образуване на съсирек в кръвоносен съд. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите признаци и симптоми като задух, болка в гръдния кош, болка и подуване на крайник, слабост или изтръпване на едната страна на тялото след получаване на Hizentra.

- ➔ Свържете се с Вашия лекар, ако получите следните признаци и симптоми: силно главоболие, скованост на врата, сънливост, повишена температура, фотофобия, гадене и

повръщане след прилагане на Hizentra. Вашият лекар ще реши дали са необходими допълнителни изследвания и дали лечението с Hizentra трябва да се продължи.

Вашият медицински специалист ще избегне потенциални усложнения, когато се увери:

- ▶ че не сте чувствителни към човешки нормален имуноглобулин.
В началото лекарството трябва да се влива бавно. Трябва да се спазва стриктно препоръчителната скорост на инфузия, дадена в точка 3. „Как да използвате Hizentra”.
 - ▶ че сте внимателно наблюдавани за всякакви симптоми през целия период на инфузия, особено:
 - ако приемате човешки нормален имуноглобулин за пръв път
 - ако сте преминали на това лечение от друго лекарство
 - ако е имало продължителен интервал (повече от осем седмици) от предишната инфузия.
- В тези случаи се препоръчва да бъдете наблюдавани по време на първата инфузия и един час след това. Ако горните точки не се отнасят за Вас, препоръчва се да бъдете наблюдавани в продължение на поне 20 минути след приложение.

Други лекарства и Hizentra

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ➔ Не трябва да смесвате други лекарства с Hizentra.
- ➔ Преди ваксинация, информирайте лекаря, който ще Ви ваксинира, за лечението Ви с Hizentra.
Hizentra може да повлияе ефективността на някои живи ваксини, като тези срещу морбили, заушка, рубеола и варицела. Поради това, след приема на това лекарство може да се наложи да изчакате до 3 месеца, преди да Ви се приложи ваксина от живи атенюирани вируси. В случая с ваксинацията срещу морбили това повлияване може да продължи до 1 година.

Бременност, кърмене и фертилитет

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако сте бременна, планирате да забременеете или кърмите. Вашият лекар ще прецени дали можете да приемате Hizentra по време на бременността или докато кърмите.

Не са провеждани клинични изпитвания с Hizentra при бременни жени. Въпреки това, лекарства, които съдържат имуноглобулини са използвани при бременни жени или жени, които кърмят в продължение на години и не са наблюдавани вредни ефекти върху протичането на бременността или върху бебето.

Ако кърмите и получавате Hizentra, имуноглобулините на лекарството могат също да бъдат открити в кърмата. Затова Вашето бебе може да бъде защитено от определени инфекции.

Шофиране и работа с машини

Пациентите могат да получат ефекти като замаяване или гадене по време на лечение с Hizentra, които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини. Ако това се случи, не трябва да шофирате или да работите с машини, докато тези ефекти не изчезнат.

Hizentra съдържа пролин

Не трябва да го използвате, ако страдате от хиперпролинемия (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra”). Моля, уведомете Вашия лекар преди лечението.

Друга важна информация относно Hizentra

Кръвни изследвания

Възможно е резултатите от някои кръвни изследвания (серологични тестове) да бъдат повлияни известно време след прилагане на Hizentra.

- ➔ Преди всяко изследване на кръвта информирайте Вашия лекар за лечението Ви с Hizentra.

Информация за това от какво е получен Hizentra

Hizentra е получен от човешка кръвна плазма (това е течната съставка на кръвта). Когато лекарствата се произвеждат от човешка кръв или плазма, се вземат определени мерки с цел да се избегне предаването на инфекции на пациентите. Те включват:

- внимателен подбор на донорите на кръв и плазма, за да се изключат тези, при които има риск да са носители на инфекции, и
- изследване на всяка отделна единица дарена кръв и сборната плазма за наличие на вируси/инфекции.

Производителите на тези лекарства включват в процеса на обработка на кръвта или плазмата конкретни стъпки, които да инактивират или отстранят вирусите. Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарства, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася за всякакви непознати или новопоявяващи се вируси и други инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка, като вируса на човешкия имунен дефицит (HIV, вируса на СПИН) и вирусите на хепатит В и С (възпаление на черния дроб), както и спрямо тези без обвивка като вируса на хепатит А и парвовирус В19.

➔ Строго се препоръчва всеки път, когато приемате доза Hizentra, да се записват името и партидният номер на продукта, за да се проследяват използваните партиди (вж. точка 3 „Как да използвате Hizentra”).

Hizentra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон/спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hizentra

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.

Дозировка

Вашият лекар ще изчисли правилната доза за Вас, като вземе предвид теглото Ви и отговора към лечението.

Не променяйте дозата или интервалите на прилагане, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако мислите, че трябва да получавате Hizentra по-често или по-рядко, разговаряйте с Вашия лекар. Ако мислите, че сте пропуснали доза, информирайте Вашия лекар възможно най-скоро.

Заместително лечение

Вашият лекар ще прецени дали се нуждаете от натоварваща доза (за възрастни и деца) от най-малко 1 до 2,5 ml/kg телесно тегло, разделена за няколко дни. След това, поддържащите дози могат да бъдат прилагани през равни интервали от ежедневно до веднъж на всеки две седмици, за да се достигне кумулативна месечна доза (с натрупване) от около 2-4 ml/kg телесно тегло. Вашият медицински специалист може да коригира дозата въз основа на Вашия отговор към лечението.

Имуномодулиращо лечение

Вашият лекар ще започне лечение с Hizentra 1 седмица след Вашата последна интравенозна инфузия на имуноглобулин, чрез прилагане под кожата (подкожно), със седмична доза от 1,0 до 2,0 ml/kg телесно тегло. Вашият лекар ще определи Вашата седмична доза Hizentra.

Ежеседмичните поддържащи дози могат да бъдат разделени на по-малки дози и да се прилагат толкова често, колкото е необходимо, в рамките на седмицата. За прилагане на всеки две седмици Вашият лекар ще удвои седмичната доза Hizentra. Вашият медицински специалист може да коригира дозата според Вашия отговор на лечението.

Начин на прилагане и път на въвеждане

В случай на домашно лечение, то ще бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на имунен дефицит/ХВДП с имуноглобулини за подкожно приложение и който може да даде напътствия на пациенти на домашно лечение.

Вие ще бъдете инструктирани и обучени за:

- асептичните техники на инфузия,
- воденето на дневник на лечението, и
- мерките, които трябва да бъдат взети в случай на сериозни нежелани реакции.

Място (места) на инфузиране

- Прилагайте Hizentra само подкожно.
- Може да инфузирате Hizentra на места като корем, бедро, горна част на ръката и отстрани на хълбока. Ако са предписани големи дози ($> 50 \text{ ml}$), опитайте се да ги прилагате на няколко места.
- Може да използвате едновременно неограничен брой места. Местата за инфузиране трябва да бъдат на разстояние поне 5 cm едно от друго.
- В случай че прилагате чрез инфузионно устройство (напр. инфузионна помпа), може да се използват повече от едно инфузионно устройство едновременно.
- В случай че прилагате ръчно със спринцовка Вие можете да използвате само една спринцовка за едно място. Ако трябва да приложите допълнителна спринцовка Hizentra, трябва да използвате нова игла за инжекции и да промените мястото на инфузия.
- Обемът на продукта, инфузиран на дадено място, може да варира.

Скорост(и) на инфузия

Вашият лекар ще определи подходящият за Вас начин на прилагане на инфузията и скоростта на вливане, като се вземе под внимание индивидуалната дозировка, честота на прилагане и поносимостта Ви към това лекарство.

Инфузия с помощта на устройство:

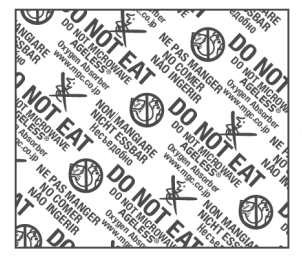
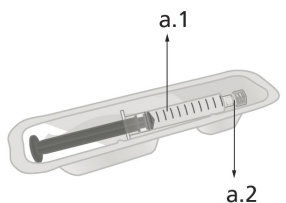
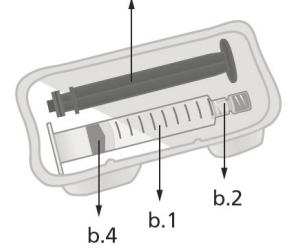
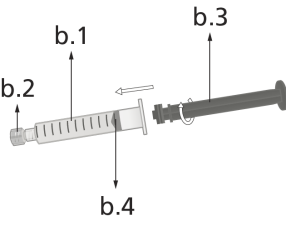
Препоръчителната начална скорост на инфузия не трябва да превишава 20 ml/час на едно място. Ако се понася добре, скоростта на инфузията може постепенно да се увеличи до 35 ml/час на едно място за последващи две инфузии. След това, скоростта на вливане може да се увеличи допълнително според Вашата поносимост.

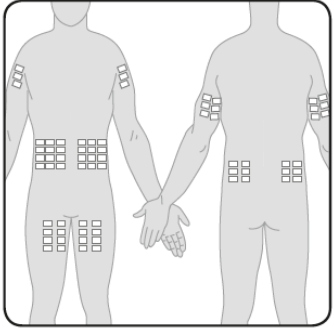
Инфузия чрез ръчно прилагане:

Препоръчителната начална скорост на вливане не трябва да превишава 0,5 ml/min на едно място (30 ml/час на едно място). Ако се понася добре, скоростта на вливане може да се увеличи до 2,0 ml/min на едно място (120 ml/час на едно място) за последващите инфузии. След това, скоростта на вливане може да се увеличи в допълнително според Вашата поносимост.

Инструкции за употреба

Следвайте стъпките по-долу и използвайте асептична техника за да приложите Hizentra.	
1	Почистване на работната повърхност Старателно почистете маса или друга равна повърхност като използвате антисептичен тампон.
2	Приготвяне на консумативите Поставете Hizentra и други консумативи и оборудване, необходими за инфузията на чиста и гладка повърхност.
3	Старателно измийте и подсушете ръцете си

4	Проверка на предварително напълнените спринцовки Прегледайте визуално Hizentra за наличие на частици в разтвора или обезцветяване както и датата на изтичане на срока на годност преди прилагане на Hizentra. Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици. Не използвайте разтвори, които са били замразени. Приложете разтвор, който е със стайна или телесна температура. Използвайте разтвора веднага след като отворите предварително напълнената спринцовка. Моля изхвърлете абсорбатора на кислород (който се намира под спринцовката).	
5	Приготвяне на Hizentra за инфузия Предварително напълнените спринцовки от 5 ml, 10 ml, 20 и 50 ml се доставят готови за използване. Предварително напълнените спринцовки от 5 ml и 10 ml (a.1) са изцяло сглобени. За предварително напълнената спринцовка от 20 ml и 50 ml (b.1), навийте буталото (b.3) към главата на буталото на предварително напълнената спринцовката, която има вътрешна резба (b.4), преди употреба. Всички предварително напълнени спринцовки имат стандартен накрайник тип luer lock (a.2 и b.2), който представлява връзка на винт на върха на спринцовката, с който се осигурява свързване без протичане. Ако използвате инжекционна помпа, предварително напълнените спринцовки Hizentra могат да бъдат поставени директно в инжекционната помпа, ако размерът на спринцовката отговаря на изискванията на помпата. Ако предварително напълнената спринцовка Hizentra може да се постави директно в помпата, преминете към Стъпка 6. Ако размерът на предварително напълнената спринцовка Hizentra не отговаря на изискванията на помпата, съдържанието на предварително напълнената спринцовка може да се прехвърли в друга спринцовка, с размери подходящи за помпата.	  
6	Приготвяне на системата Прикрепете система за прилагане или набора с игла към спринцовката. Задействайте системата за да премахнете останалия въздух.	

7	Пригответе мястото (местата) за инфузиране Изберете мястото (местата) за инфузиране- Броят и разположението на местата за инфузиране зависят от обема на общата доза. Разстоянието между местата за инфузиране трябва да е поне 5 см едно от друго. Може да използвате неограничен брой места едновременно. Почистете мястото (местата) за инфузиране като използвате антисептичен препарат за кожа. Оставете всяко от местата да изсъхне преди да продължите.	
8	Въвеждане на иглата Хванете кожата с два пръста и въведете иглата в подкожната тъкан. Закрепете иглата към кожата- ако е необходимо, използвайте марля и лепенка или прозрачна превръзка за да закрепите иглата на място.	
9	Инфузия на Hizentra Започнете инфузията. Ако използвате инфузионна помпа, следвайте инструкциите на производителя.	
10	Записване на данните за инфузията Запишете следните данни в своя дневник на лечение: • дата на прилагане, • партиден номер на лекарствения продукт, и • инфузиран обем, скорост на вливане, брой и разположение на места за инфузиране.	
11	Почистване След прилагане, изхвърлете неизползвания лекарствен продукт и всички консумативи, използвани за прилагане заедно с абсорбатора на кислород в съответствие с местните изисквания.	

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hizentra

Ако мислите, че сте получили твърде много Hizentra, обърнете се към Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Hizentra

Ако мислите, че сте пропуснали доза, обърнете се към Вашия лекар възможно най-скоро.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

► В изолирани случаи може да сте алергични (свръхчувствителни) към имуноглобулини и при Вас да се развият алергични реакции като внезапен спад на кръвното налягане или шок (напр. може да Ви прималее, да се почувствате замаяни, да припаднете, докато се изправяте, да Ви изстинат ръцете и ходилата, да имате усещане за необичайно сърцебиене или болка в гръдния кош, или да имате замъглено зрение).

► В изолирани случаи може да усетите болка и/или подуване на ръката или крак със затопляне над засегнатата област, промяна на цвета на ръката или крака, необясним задух, болка или дискомфорт в гръдния кош, влошаващи се при дълбоко вдишване, необяснимо учестен пулс, изтръпване или слабост от една страна на тялото, внезапно объркване или затруднен говор или разбиране. Това може да са признаци на поява на съсирек в кръвоносен съд.

► В изолирани случаи може да усетите силно главоболие с гадене, повръщане, схващане на врата, повишена температура и чувствителност към светлина. Това може да са признаци на САМ (синдром на асептичен менингит), което е преходно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните обвивки на главния и гръбначния мозък.

➔ Ако забележите такива симптоми по време на инфузията с Hizentra, спрете инфузията и посетете най-близката болница незабавно.

Моля, вижте също така точка 2 от тази листовка относно риска от алергични реакции, съсиреци в кръвоносни съдове и САМ.

Нежеланите реакции, наблюдавани при контролирани клинични проучвания, са представени в низходящ ред по отношение на честотата. Нежеланите реакции, наблюдавани в постмаркетингови условия, са с неизвестна честота:

Следните нежелани реакции са **много чести** (засягат повече от 1 на 10 пациенти):

- Главоболие
- Обрив
- Реакции на мястото на инфузията

Следните нежелани реакции са **чести** (засягат от 1 до 10 на 100 пациенти):

- Замаяност
- Мигрена
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Диария
- Болка в корема
- Гадене
- Повръщане
- Сърбеж (пруритус)
- Копривна треска (уртикария)
- Болка свързана с мускулите и костите (костно-мускулни болки)
- Болка в ставите (артралгия)
- Треска
- Умора (отпадналост) включително общо неразположение
- Болка в гърдите
- Грипоподобни симптоми
- Болка

Следните нежелани реакции са **нечести** (засягат от 1 до 10 на 1 000 пациенти):

- Свръхчувствителност
- Неволево треперене на една или повече части на тялото (тремор, включително психомоторна хиперактивност)
- Бързо сърцебиене (тахикардия)
- Горещи вълни

- Мускулни спазми
- Мускулна слабост
- Втрисане, включително ниска телесна температура
- Отклонение в резултат от кръвен тест, който може да показва нарушена чернодробна и бъбречна функция

В изолирани случаи може да се появи язва на мястото на инфузия или усещане за парене. Може да намалите възможните нежелани реакции, ако прилагате Hizentra бавно.

Такива нежелани реакции могат да настъпят, дори ако в миналото са Ви били прилагани човешки имуноглобулини и тогава сте ги понесли добре.

Вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да използвате Hizentra“ за допълнителна информация за обстоятелствата, които повишават риска от нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицински специалист. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hizentra

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”/“EXP”.
- Трябва да го използвате/влеете възможно най-скоро след отваряне на флакона. Не използвайте Hizentra, ако блистерът на предварително напълнената спринцовка е отворен или дефектен.
 - Да не се съхранява над 25 °C.
 - Да не се замразява.
 - Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
 - Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hizentra

- **Активното вещество** е човешки нормален имуноглобулин. Един ml съдържа 200 mg човешки нормален имуноглобулин, от които поне 98% е имуноглобулин тип G (IgG). Приблизителният процент на подкласовете IgG е както следва:
 IgG1.....69%
 IgG2.....26%
 IgG3.....3%
 IgG4.....2%
 Това лекарство съдържа следи от IgA (не повече от 50 микрограма/ml).

- **Другите съставки** (помощни вещества) са L-пролин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Hizentra и какво съдържа опаковката

Hizentra е инжекционен разтвор за подкожно приложение (200 mg/ml). Цветът може да варира от бледожълт до светлокафяв.

Hizentra се предлага в предварително напълнени спринцовки от 5, 10, 20 или 50 ml. Всяка предварително напълнена спринцовка е опакована в блистер, който съдържа пакетче с абсорбатор на кислород, за да се предпази от промяна в цвета. Моля изхвърлете пакетчето с абсорбатор на кислород.

Hizentra се предлага и във флакони от 5, 10, 20 или 50 ml.

Видове опаковки

Опаковки по 1 (за 5, 10, 20, 50 ml) или 10 (за 5, 10, 20 ml) предварително напълнени спринцовки
Hizentra се предлага също в опаковки по 1, 10 или 20 флакона.

Моля, имайте предвид, че тампони, напоени със спирт, игли и други консумативи или оборудване не са включени в опаковката.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
D35041 Marburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

Portugal

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

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.
