

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (immunoglobulinum humanum normale) (SCIg)

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 200 mg
(renhedsgrad: mindst 98 % er immunglobulin type G (IgG))

Hætteglas

Hvert hætteglas med 5 ml injektionsvæske indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 10 ml injektionsvæske indeholder: 2 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 20 ml injektionsvæske indeholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 50 ml injektionsvæske indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Fyldte injektionssprøjter

Hver fyldt injektionssprøjte med 5 ml injektionsvæske indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin

Hver fyldt injektionssprøjte med 10 ml injektionsvæske indeholder: 2 g humant normalt immunglobulin

Hver fyldt injektionssprøjte med 20 ml injektionsvæske indeholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Hver fyldt injektionssprøjte med 50 ml injektionsvæske indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-subklasser (cirkaværdier):

IgG1.....69 %

IgG2.....26 %

IgG3.....3 %

IgG4.....2 %

Det maksimale IgA-indhold er 50 mikrogram/ml.

Fremstillet af humant plasma fra donorer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hizentra indeholder ca. 250 mmol (interval: 210-290) L-prolin/l.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Subkutan injektionsvæske, opløsning.

Injektionsvæsken er klar og bleggul eller lysebrun.

Hizentra har en anslået osmolalitet på 380 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi til voksne, børn og unge (0-18 år) med:

- Primært immundefektsyndrom med nedsat produktion af antistoffer (se pkt. 4.4).
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten påvist specifikt antistofsvigt (PSAF)* eller serum-IgG-niveau < 4 g/l.

*PSAF = manglende evne til at opnå en stigning i IgG-antistoftiter til minimum det dobbelte ved pneumokok-polysaccharid- og polypeptid-antigen-vacciner.

Immunmodulerende terapi til voksne, børn og unge (0-18 år):

- Hizentra er indiceret til behandling af patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedligeholdelsesbehandling efter stabilisering med IVIg.

4.2 Dosering og administration

Dosis og dosisregimen afhænger af indikationen.

Behandling skal indledes og monitoreres under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandlingen af immundefekter/CIDP med SCIg.

Dosering

Voksne og børn (0-18 år)

Substitutionsterapi

Lægemidlet skal administreres subkutant.

Ved substitutionsterapi er individuel dosis muligvis nødvendig afhængigt af den enkelte patients kliniske respons og dalniveauerne for serum-IgG. Følgende doseringsregimer gives som en retningslinje.

Doseringen bør føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste infusion) på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceområde for populationsaldersgruppen. En initial stabiliseringsdosis på mindst 0,2 til 0,5 g/kg (1,0 til 2,5 ml/kg) legemsvægt kan være nødvendig. Denne dosis skal muligvis fordeles over flere dage. Efter opnåelse af steady state-niveauer af IgG indgives vedligeholdelsesdoser med gentagne intervaller for at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) legemsvægt. Det kan være nødvendigt at injicere hver enkeltdosis på forskellige anatomiske steder.

Dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Afhængigt af det kliniske respons (f.eks. infektionshyppighed) kan der overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe højere dalniveauer.

Immunmodulerende terapi ved CIDP

Behandlingen med Hizentra indledes 1 uge efter den sidste IVIg-infusion. Den anbefalede subkutane dosis er 0,2-0,4 g/kg legemsvægt pr. uge, administreret i 1 eller 2 sessioner over 1 eller 2 på hinanden følgende dage. Den første subkutane dosis kan være en 1:1-omregning af den tidligere IVIg-dosis (beregnet som ugentlig dosis).

Eksempel: En IVIg-dosis på 1 g/kg administreret hver 3. uge omregnes til en ugentlig Hizentradosis på 0,33 g/kg. Den ugentlige dosis kan deles i mindre doser og administreres det ønskede antal gange pr. uge. Ved dosering hver anden uge fordobles den ugentlige Hizentra-dosis.

Det kan være nødvendigt at justere dosis for at opnå det ønskede kliniske respons. Patientens individuelle kliniske respons bør være den afgørende faktor ved dosisjusteringer. I tilfælde af klinisk forværring kan dosen øges til den anbefalede maksimale ugentlige dosis på 0,4 g/kg. Hizentra-vedligeholdelsesbehandling ved CIDP er ikke blevet undersøgt i perioder længere end 18 måneder.

Varigheden af enhver behandling ud over 18 måneder skal tilpasses individuelt baseret på patientens respons og påviste behov for fortsat behandling.

Der er påvist virkning af Hizentra i forhold til placebo efter skift fra intravenøse immunglobuliner (IVIg). Der foreligger ingen direkte komparative data for Hizentra kontra IVIg. Se også pkt. 5.1.

Pædiatrisk population

Doseringen hos børn og unge (0-18 år) er ikke anderledes end hos voksne, da doseringen til hver indikation angives ud fra legemsvægt og justeres i forhold til det kliniske udfald af indikationerne for substitutionsterapi.

Hizentra blev evalueret hos 68 pædiatriske forsøgspersoner med PID (primær immundefektsygdom) mellem 2 år og < 12 år og hos 57 unge mellem 12 år og < 18 år. Ingen pædiatrispecifikke dosiskriterier var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer. Hizentra er ikke blevet evalueret i kliniske studier hos pædiatriske CIDP-patienter under 18 år.

Ældre

Da dosis angives ud fra legemsvægt og justeres i forhold til det kliniske udfald af ovennævnte lidelser, anses dosis hos ældre ikke som forskellig fra dosis hos forsøgspersoner mellem 18 og 65 år.

I kliniske studier blev Hizentra evalueret hos 13 forsøgspersoner med PID > 65 år, og ingen specifikke dosisjusteringer var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer.

I kliniske studier blev Hizentra evalueret hos 61 forsøgspersoner med CIDP > 65 år, og ingen specifikke dosisjusteringer var nødvendige for at opnå det ønskede kliniske resultat.

Administration

Kun til subkutan brug.

Hjemmebehandling

Hjemmebehandling med subkutane infusioner skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i at vejlede patienterne i hjemmebehandling. Lægen skal vælge den rette infusionsmåde (via infusionsanordning eller manuel trykinfusion) på baggrund af patientens individuelle medicinske situation og præferencer. Der kan anvendes infusionsudstyr, der er velegnet til subkutan administration af immunglobuliner. Patienten eller dennes omsorgsperson skal instrueres og oplæres i at bruge infusionsudstyret, i at føre behandlingsdagbog, i at genkende alvorlige bivirkninger og træffe de rette foranstaltninger i tilfælde af sådanne bivirkninger.

Hizentra kan infunderes på steder såsom mave, lår, overarm og/eller lateralt på hofte.

Der kan anvendes mere end én infusionsanordning samtidig. Mængden af lægemiddel, der infunderes på et bestemt sted, kan variere. Hos spædbørn og børn kan der skiftes infusionssted for hver 5-15 ml. Hos voksne kan der gives doser på op til 50 ml/sted. Der er ingen grænse for antallet af infusionssteder. Der bør være mindst 5 cm mellem infusionsstederne.

Infusionshastighed

Hizentra kan infunderes ved brug af:

- En infusionsanordning eller
- Manuelt tryk med en sprøjte.

Den anbefalede indledende infusionshastighed afhænger af den enkelte patients behov.

Infusion via infusionsanordning

Den indledende infusionshastighed bør ikke overstige 20 ml/time/sted.

Hvis dette er veltolereret (se også pkt. 4.4), kan infusionshastigheden gradvist øges til 35 ml/time/sted ved de følgende to infusioner. Hvis patienten tolererer de indledende infusioner med fuld dosis pr. sted og maksimal hastighed, kan det herefter overvejes at øge infusionshastigheden af efterfølgende infusioner efter patientens skøn og baseret på lægens vurdering.

Manuel trykinfusion

Den anbefalede indledende infusionshastighed bør ikke overstige 0,5 ml/min/sted (30 ml/time/sted). Hvis dette er veltolereret (se også pkt. 4.4), kan infusionshastigheden gradvist øges til 2,0 ml/min/sted (120 ml/time/sted). Hvis patienten tolererer de indledende infusioner med fuld dosis pr. sted og maksimal hastighed, kan det herefter overvejes at øge infusionshastigheden af efterfølgende infusioner efter patientens skøn og baseret på lægens vurdering

Det kan være nødvendigt med en kanyler på 24 gauge eller en større kanyler (dvs. lavere gauge-tal), hvis patienterne skal infundere ved højere flowhastighed. Brug af mindre kanyler (dvs. højere gauge-tal) kan gøre det sværere at give Hizentra ved manuelt tryk. Der kan kun infunderes på ét infusionssted pr. sprøjte. Hvis administration af en yderligere Hizentra sprøjte er nødvendig, bør der anvendes en ny steril injektionskanyler, og infusionsstedet bør skiftes.

Hvis der anvendes en fyldt injektionssprøjte med Hizentra til administration ved manuelt tryk, anbefales det at anvende en fyldt injektionssprøjte med 5 ml, 10 ml eller 20 ml.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Patienter med hyperprolinæmi type I eller II.

Hizentra må ikke indgives intravaskulært.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Hizentra er kun til subkutan anvendelse. Hvis Hizentra indgives utilsigtet i et blodkar, kan patienten gå i shock.

Den anbefalede infusionshastighed anført under pkt. 4.2 skal overholdes. Patienterne skal monitoreres nøje og observeres omhyggeligt for eventuelle utilsigtede hændelser gennem hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere hos patienter, som får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde, når der skiftes fra et humant normalt immunglobulinpræparat til et andet, eller hvis behandlingen har været seponeret i mere end otte uger.

Potentielle komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienterne:

- ikke er overfølsomme over for humant normalt immunglobulin ved initialt at injicere produktet langsomt (se pkt. 4.2);
- monitoreres nøje for eventuelle symptomer gennem hele infusionsperioden. Særligt bør patienter, der ikke tidligere er blevet testet med humant normalt immunglobulin, patienter, der har skiftet fra et andet produkt, eller når der har været en lang pause siden den foregående indgivelse, monitoreres under den første infusion og i den første time efter den første infusion for at registrere potentielle bivirkninger. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter indgivelse.

Mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkeligt injektionssophør. I tilfælde af shock skal patienten behandles efter gældende retningslinjer.

Overfølsomhed

Ægte allergiske reaktioner er sjældne. De kan især forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer, og særlig omhu tilrådes hos disse patienter. Patienter med anti-IgA-antistoffer, hvor behandling med subkutane IgG-produkter forbliver den eneste mulighed, bør kun behandles med Hizentra under nøje lægetilsyn.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin fremkalde blodtryksfald med anafylaktisk reaktion - selv hos patienter, som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboemboli

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser som f.eks. myokardieinfarkt, apopleksi, dyb venetrombose og lungeembolisme er blevet forbundet med brug af immunglobuliner. Der bør udøves forsigtighed hos patienter med præ-eksisterende risikofaktorer for trombotiske hændelser (som f.eks. høj alder, hypertension, diabetes mellitus og tidligere vaskulære sygdomme eller trombotiske episoder, erhvervede eller arvelige trombofilidilidelser, længerevarende immobilisation, svær hypovolæmi, sygdomme, der øger blodets viskositet). Patienterne skal informeres om de første symptomer på tromboemboliske hændelser, herunder stakåndethed, smerter eller hævelse i en ekstremitet, fokalneurologiske udfald eller brystsmerter, og skal rådes til at kontakte deres læge straks efter symptomernes indtræden. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede inden anvendelse af immunglobuliner.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

AMS er rapporteret i forbindelse med brug af IVIg (intravaskulære immunglobuliner) eller SCIg (subkutane immunglobuliner). Syndromet begynder normalt inden for nogle timer til 2 dage efter behandlingen med immunglobulin. AMS er kendetegnet ved følgende tegn og symptomer: kraftig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, fotofobi, kvalme og opkastning. Patienter, der udviser tegn og symptomer på AMS, skal have foretaget en grundig neurologisk undersøgelse, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæsken, for at udelukke andre årsager til meningitis. Seponering af immunglobulin kan resultere i remission af AMS inden for flere dage uden følgevirkninger.

Oplysninger om sikkerhed med hensyn til overførbare stoffer

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkelt donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/fjernelse af vira som en del af fremstillingsproceduren. På trods af dette kan muligheden for overførsel af infektiøse stoffer ikke udelukkes helt, når der indgives præparater fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller opdukkende vira og andre patogener.

De trufne forholdsregler anses som effektive over for indkapslede vira såsom HIV, HBV og HCV og for de uindkapslede vira HAV og parvovirus B19.

Der er betryggende klinisk erfaring, der taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antages også, at antistofindholdet udgør et vigtigt bidrag til den virale sikkerhed.

Interferens ved serologisk testning

Efter infusion af immunglobulin kan den forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i vildledende positive resultater ved serologisk testning.

Passiv overførsel af antistoffer mod erythrocyt-antigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med visse serologiske test for allo-antistoffer i erythrocytter (Coombs-testen).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas/injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

De samme advarsler og forsigtighedsregler gælder for den pædiatriske population.

Ældre

De samme advarsler og forsigtighedsregler gælder for ældre.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende svækkede virusvacciner

Indgivelse af immunglobulin kan svække virkningen af levende svækkede virusvacciner mod f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder. Efter indgivelse af dette lægemiddel bør der være en pause på 3 måneder inden vaccinationen med levende svækkede virusvacciner. For mæslinger kan denne svækkelse vare ved i op til 1 år. Derfor bør patienter, der får vaccine mod mæslinger, få deres antistofstatus kontrolleret.

Pædiatrisk population

De samme interaktioner kan forekomme i den pædiatriske population.

Ældre

De samme interaktioner kan forekomme hos ældre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra prospektive kliniske studier om brugen af humant normalt immunglobulin hos gravide kvinder er begrænsede. Derfor bør Hizentra kun gives med forsigtighed til gravide kvinder. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke er skadelige virkninger på graviditetsforløbet eller på fostret eller det nyfødte barn.

Fortsat behandling af den gravide kvinde sikrer en passiv immunitet hos det nyfødte barn.

Amning

Data fra prospektive kliniske studier af brugen af humant normalt immunglobulin hos ammende kvinder er begrænsede. Derfor bør Hizentra kun gives med forsigtighed til ammende mødre. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke er skadelige virkninger hos det nyfødte barn. Immunglobuliner udskilles i human mælk og kan bidrage til overførslen af beskyttende antistoffer til det nyfødte barn.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer, at der ikke er skadelige virkninger på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Hizentra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse bivirkninger er forsvundet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger såsom kuldegysninger, hovedpine, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter kan til tider forekomme.

I sjældne tilfælde kan humane normale immunglobuliner udløse et pludseligt blodtryksfald og i isolerede tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har udvist overfølsomhed ved tidligere indgivelse.

Lokale reaktioner på infusionsstederne: hævelse, ømhed, rødme, induration, lokal varme, kløe, blå mærker og udslæt.

Der henvises til pkt. 4.4 for oplysninger om sikkerhed med hensyn til overførbare stoffer.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er indsamlet i kliniske forsøg med Hizentra fra 7 fase III-studier med patienter med primær immundefekt (n = 231), 2 fase IV-studier med patienter med PID (n = 74), 1 fase III-studie (n = 115) og 1 forlængelsesstudie (n = 82) med patienter med CIPD (i alt n = 502 patienter; 26.646 infusioner). De bivirkninger, der blev rapporteret i disse kliniske studier, er opsummeret og kategoriseret i henhold til MedDRA-systemorganklasser (SOC og foretrukken term) og hyppighed nedenfor.

Hyppighed pr. patient eller pr. infusion blev evalueret ved hjælp af følgende kriterier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$). For spontane bivirkninger efter markedsføringen kategoriseres indberetningshyppigheden som ikke kendt.

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende hyppighed.

Hyppighed af bivirkninger forbundet med brugen af Hizentra indhentet fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring, indberetningshyppighed pr. patient eller pr. infusion

Systemorganklasse (MedDRA)	Hyppighed (ifølge MedDRA-konventionen)	Frekvens-kategori pr. patient	Frekvens-kategori pr. infusion
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig	Sjælden
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Svimmelhed, migræne	Almindelig	Sjælden
	Tremor (herunder psykomotorisk hyperaktivitet)	Ikke almindelig	Sjælden
	Aseptisk meningitis	Ikke almindelig	Meget sjælden
	Brændende fornemmelse	Ikke kendt	Ikke kendt
Hjerte	Takykardi	Ikke almindelig	Meget sjælden
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig	Sjælden
	Blussen	Ikke almindelig	Sjælden
	Emboliske og trombotiske hændelser	Ikke kendt	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré, mavesmerter	Almindelig	Ikke almindelig
	Kvalme, opkastning	Almindelig	Sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Pruritus, urticaria	Almindelig	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter, artralgi	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskelspasmer, muskelsvaghed	Ikke almindelig	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på infusionsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
	Træthed (herunder utilpashed), pyreksi	Almindelig	Ikke almindelig
	Brystsmerter, influenzalignende sygdom, smerter	Almindelig	Sjælden
	Kuldegysninger, (herunder hypotermi)	Ikke almindelig	Sjælden
	Sår på infusionsstedet	Ikke kendt	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet blodkreatinin	Ikke almindelig	Sjælden

Pædiatrisk population

Kliniske studier med Hizentra viste den samme overordnede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter og voksne patienter med PID.

Hizentra er ikke blevet evalueret i kliniske studier hos pædiatriske CIDP-patienter under 18 år.

Ældre

De samme bivirkninger kan forekomme hos ældre. Information fra kliniske studier viste ingen forskel i sikkerhedsprofilen hos patienter ≥ 65 år i forhold til yngre patienter.

Erfaringen med Hizentra hos patienter ≥ 65 år efter markedsføringen viser overordnet set den samme sikkerhedsprofil i denne aldersgruppe som hos yngre patienter.

Oplysninger om risikofaktorer og overvågningsanbefalinger, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Konsekvenserne ved overdosering kendes ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til ekstravaskulær indgivelse, ATC-kode: J06BA01.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod infektiøse stoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der er til stede i den normale befolkning. Det fremstilles som regel ud fra plasmapools fra ikke mindre end 1.000 donorer. Det har en fordeling af immunglobulin G-subklasser, der er tilnærmelsesvist proportional med fordelingen i det oprindelige humane plasma.

Virkningsmekanisme

Ved immundefekt kan passende doser af Hizentra genoprette unormalt lave koncentrationer af immunglobulin G-antistoffer til normalområdet og dermed hjælpe mod infektioner.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men inkluderer immunmodulerende virkninger.

PID

I det europæiske pivotale, prospektive, ublindede, enkeltarmede multicenterstudie blev i alt 51 forsøgspersoner med primære immundefektsyndromer i alderen 3-60 år behandlet med Hizentra i op til 41 uger. Den ugentlige gennemsnitsdosis var 0,12 g/kg legemsvægt. Vedvarende IgG-dalniveauer med middelkoncentrationer på 7,99-8,25 g/l blev dermed opnået gennem hele behandlingsperioden. Forsøgspersonerne fik i alt 1.831 ugentlige Hizentra-infusioner.

I det amerikanske prospektive, ublindede, enkeltarmede multicenterstudie blev i alt 49 forsøgspersoner med primære immundefektsyndromer i alderen 5-72 år behandlet med Hizentra i op til 15 måneder. Den ugentlige gennemsnitsdosis var 0,23 g/kg legemsvægt. Derved opnåedes vedvarende IgG-dalniveauer med en middelkoncentration på 12,53 g/l gennem hele behandlingsperioden. Forsøgspersonerne fik i alt 2.264 ugentlige Hizentra-infusioner. Der blev ikke rapporteret alvorlige bakterieinfektioner i løbet af virkningsperioden hos forsøgspersoner, der fik Hizentra i kliniske studier.

For at vurdere sikkerheden og tolerabiliteten ved anvendelse af højere infusionshastigheder via manuel trykinfusion og pumpe-assisteret administration blev 49 forsøgspersoner med PID i alderen 2 til 75 år inkluderet i det ublindede, ikke-randomiserede fase IV-multicenterstudie med parallelle grupper, HILO (Hizentra Label Optimization), og behandlet med Hizentra i mindst 12 uger (11 pædiatriske

patienter i alderen 2 til < 18 år, 35 voksne patienter i alderen 18 til 65 år og tre geriatriske patienter i alderen > 65 år). I den første patientgruppe, der fik Hizentra via den manuelle trykteknik (n = 16), blev der administreret 2 til 7 infusioner pr. uge med en flowhastighed på 30, 60 og 120 ml/time/sted (se pkt. 4.2). I den anden patientgruppe, der fik Hizentra via pumpe-assisteret administration (n = 18), blev der administreret ugentlige Hizentra-infusioner med en flowhastighed på 25, 50, 75 og 100 ml/time/sted. I en tredje gruppe blev infusionsvoluminer på 25, 40 og 50 ml pr. sted yderligere evalueret ved pumpe-assisteret administration af ugentlige Hizentra-doser (n = 15). I alle tre grupper blev hver infusionsparameter anvendt i 4 uger, hvorefter de forsøgspersoner, som havde gennemført det påkrævede minimale antal valide infusioner, kunne skifte til den næste højere infusionsparameter. Det primære endepunkt var procentdelen af forsøgspersoner, der responderede på en højere infusionsparameter:

Gruppe	Infusionsparameter og responsrate (%)			
1. manuel trykinfusion, flowhastigheder	30 ml/time/sted	60 ml/time/sted	120 ml/time/sted	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. pumpe-assisteret infusion, flowhastigheder	25 ml/time/sted	50 ml/time/sted	75 ml/time/sted	100 ml/time/sted
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. pumpe-assisteret infusion, voluminer	25 ml/sted	40 ml/sted	50 ml/site	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Respondent: I gruppen med pumpeassisteret infusion en forsøgsperson, der gennemførte ≥ 3 valide infusioner ud af 4 for en infusionsparameter; i gruppen med manuel trykinfusion en forsøgsperson, som gennemførte ≥ 60 % af valide infusioner for en infusionsparameter. En infusion blev vurderet at være valid, hvis ≥ 95 % af den planlagte flowhastighed/volumen pr. ≥ 1 infusionssted blev nået.

Samlet set var antallet af infusioner uden svære lokale reaktioner i forhold til det totale antal infusioner (tolerabilitet) $\geq 0,98$ i alle grupper for alle infusionsparametre. Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i dalkoncentrationen af IgG i serum mellem baseline på dag 1 og studiets afslutning hos nogen af forsøgspersonerne.

CIDP

Sikkerheden, effektiviteten og tolerabiliteten af Hizentra hos patienter med CIDP er blevet vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret multicenterforsøg med parallelle grupper i fase III PATH-studiet [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]. 172 voksne med påvist eller sandsynlig CIDP, der tidligere var blevet behandlet med og havde responderet på IVIg, blev randomiseret til 0,2 g Hizentra pr. kg legemsvægt om ugen, 0,4 g Hizentra pr. kg legemsvægt om ugen eller placebo og efterfølgende fulgt i 24 uger. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 118,9 dage i gruppen med 0,2 g Hizentra pr. kg legemsvægt og 129 dage i gruppen med 0,4 g Hizentra pr. kg legemsvægt (maksimal eksponering op til henholdsvis 167 og 166 dage i hver gruppe). Forsøgspersonerne anvendte generelt 4 infusionssteder parallelt (op til 8 steder parallelt). I alt fik 57 forsøgspersoner 1.514 infusioner i placebogruppen, 57 forsøgspersoner fik 2.007 infusioner i gruppen med 0,2 g Hizentra pr. kg legemsvægt, og 58 forsøgspersoner fik 2.218 infusioner i gruppen med 0,4 g Hizentra pr. kg legemsvægt (i alt 5.739 infusioner).

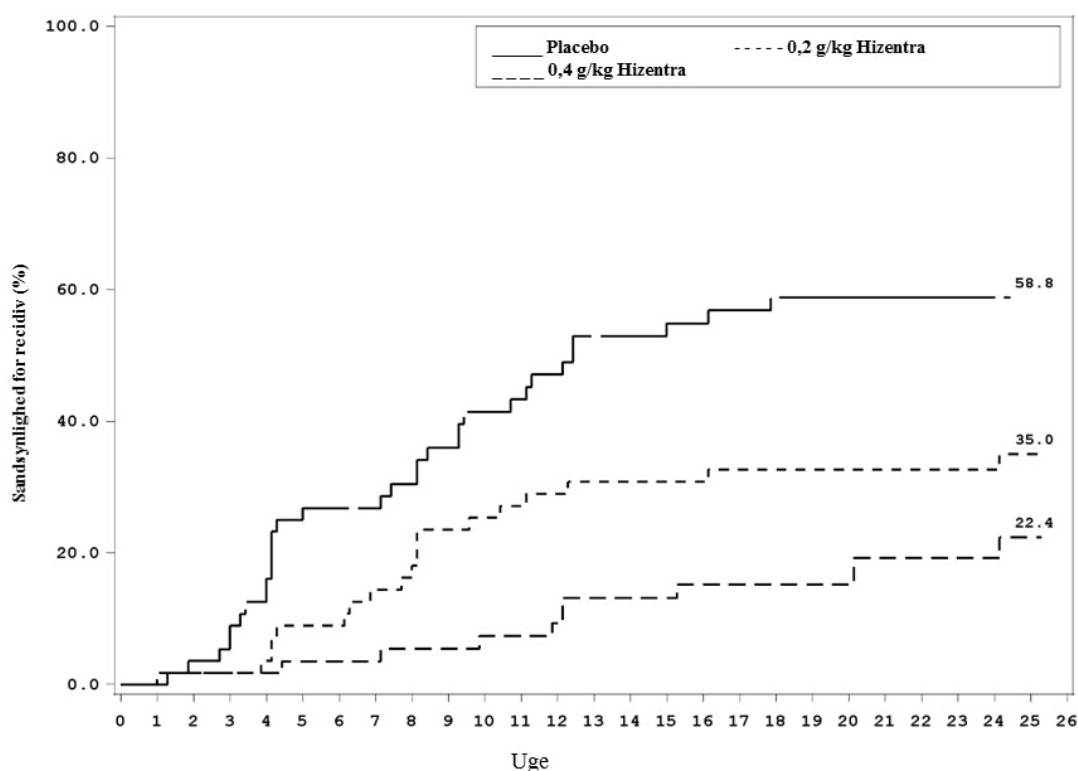
Det primære effektendepunkt var den procentdel af forsøgspersonerne, der fik CIDP-recidiv (defineret som en stigning ≥ 1 point i justeret INCAT-score [Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment] sammenlignet med baseline) eller som blev trukket ud af forsøget af andre grunde i løbet af Hizentra-behandlingsperioden.

Begge Hizentra-doser var bedre end placebo, hvad angik det primære endepunkt. En statistisk signifikant lavere procentdel af forsøgspersonerne behandlet med Hizentra, 32,8 % for 0,4 g/kg legemsvægt og 38,6 % for 0,2 g/kg legemsvægt, fik CIDP-recidiv eller blev trukket ud af forsøget af andre grunde sammenlignet med 63,2 % af forsøgspersonerne behandlet med placebo (henholdsvis $p < 0,001$ og $p = 0,007$). Hvis man kun ser på forekomsten af recidiv, var CIDP-recidiv 19,0 % for

0,4 g Hizentra pr. kg legemsvægt og 33,3 % for 0,2 g Hizentra pr. kg legemsvægt sammenlignet med 56,1 % for placebo (henholdsvis $p < 0,001$ og $p = 0,012$). I behandlingsperioden på op til 24 uger forebyggede Hizentra således recidiv hos henholdsvis 81 % og 67 % af forsøgspersonerne i gruppen med 0,4 g/kg legemsvægt og 0,2 g/kg legemsvægt, mens 44 % af forsøgspersonerne i placebogruppen forblev recidivfri.

Tid til CIDP-recidiv (Figur 1) blev evalueret, og de tilsvarende sandsynligheder for CIDP-recidiv baseret på Kaplan-Meier-estimer var: placebo 58,8 %; 0,2 g Hizentra/kg legemsvægt 35,0 % og 0,4 g Hizentra/kg legemsvægt 22,4 %. Risikoforholdene (95 % CI) for den lavere dosis og den højere dosis sammenlignet med placebo var henholdsvis 0,48 (0,27, 0,85) og 0,25 (0,12, 0,49). Den forskel, der blev observeret mellem grupperne med 0,2 g Hizentra/kg legemsvægt og 0,4 g Hizentra/kg legemsvægt, var ikke statistisk signifikant.

Figur 1. Kaplan-Meier-plot - Tid til CIDP-recidiv



I effektscorene (INCAT-score, middelgribestyrke og MRC-sumscore [Medical Research Council]) lå forsøgspersonerne i begge Hizentra-doseringsgrupper stabilt, mens forsøgspersonerne i placebogruppen opnåede en dårligere score. Forsøgspersonerne i Hizentra-gruppen med den høje dosering lå stabilt i R-ODS-percentilscoren (Rasch-built Overall Disability Scale). Forsøgspersonerne i begge Hizentra-doseringsgrupper lå stabilt i elektrofysiologiparametre.

Et fase III-åbent multicenter-forlængelsesstudie af 48 ugers varighed med inkluderede 82 CIDP-patienter fra PATH-studiet. Forlængelsesstudiet undersøgte den langsigtede sikkerhed og virkning af Hizentra-vedligeholdelsesbehandling i de to ugentlige doser, 0,2 g/kg og 0,4 g/kg legemsvægt. På grund af forsøgsdesignet kunne den samme forsøgsperson få begge doser under forsøget. 72 forsøgspersoner fik doser på 0,4 g/kg, og 73 forsøgspersoner fik doser på 0,2 g/kg i effektevalueringsperioden. Den gennemsnitlige effektevalueringsperiode var 125,8 dage (interval: 1-330) i gruppen med 0,2 g/kg legemsvægt og 196,1 dage (interval: 1-330) i gruppen med 0,4 g/kg legemsvægt. Patienter, som gennemførte det pivotale PATH-studie uden recidiv med en dosis på 0,4

g/kg legemsvægt og som oprindeligt fik denne dosis i forlængelsesstudiet, havde en recidivrate på 5,6 % (1/18 patienter). For alle patienter, der fik 0,4 g/kg legemsvægt i PATH-forlængelsesstudiet, fik 9,7 % (7/72 patienter) recidiv. Patienter, som gennemførte PATH-studiet uden recidiv med en dosis på 0,2 g/kg legemsvægt og som oprindeligt fik denne dosis i forlængelsesstudiet, havde en recidivrate på 50 % (3/6 patienter). For alle patienter, der fik 0,2 g/kg legemsvægt i forlængelsesstudiet, fik 47,9 % (35/73 patienter) recidiv. Nedtitrering af patienter i forlængelsesstudiet, som fuldførte PATH-studiet på en af doserne, fra en dosis på 0,4 g/kg til 0,2 g/kg legemsvægt var mulig hos 67,9 % af forsøgspersonerne (19/28 patienter) uden forekomst af recidiv; alle 9 patienter med recidiv kom sig i løbet af 4 uger efter behandling med en dosis på 0,4 g/kg legemsvægt. Gribestyrke, MRC-sumscore og R-ODS-percentilscore forblev stabil sammenlignet med baseline for patienter, som aldrig fik recidiv i forlængelsesstudiet.

Pædiatrisk population

Hizentras sikkerhed og virkning er klarlagt hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 år til 18 år. Hizentra blev evalueret hos 68 pædiatriske forsøgspersoner med PID i alderen 2 år til < 12 år og hos 57 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 12 år til < 18 år. Der var ingen forskelle i farmakokinetik, sikkerheds- og effektprofil sammenlignet med voksne forsøgspersoner. Ingen pædiatrispecifikke dosisjusteringer var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer. Der sås ingen forskelle i de farmakodynamiske egenskaber hos voksne og pædiatriske forsøgspersoner med PID. Hizentra er ikke blevet evalueret i kliniske studier hos pædiatriske CIDP-patienter under 18 år.

Ældre

Der sås ingen overordnede forskelle i sikkerheden eller virkningen mellem PID-forsøgspersoner ≥ 65 år og PID-forsøgspersoner mellem 18 år og 65 år. I de kliniske studier blev Hizentra evalueret hos 13 forsøgspersoner med PID > 65 år.

Der sås ingen overordnede forskelle i sikkerheden eller virkningen mellem CIDP-forsøgspersoner ≥ 65 år og CIDP-forsøgspersoner mellem 18 år og 65 år. I de kliniske studier med CIDP-patienter blev 61 forsøgspersoner > 65 år behandlet med Hizentra.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter subkutan indgivelse af Hizentra opnås der maksimale serumniveauer efter cirka 2 dage.

Elimination

IgG- og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det retikuloendoteliale system.

PID

I et klinisk fase III-forsøg med Hizentra (n=46) opnåede forsøgspersonerne vedvarende dalniveauer (median 8,1 g/l) over en periode på 29 uger ved modtagelse af ugentlige mediansdoser på 0,06 til 0,24 g/kg legemsvægt.

Simuleringer ved hjælp af empiriske populationsfarmakokinetiske modeller tydede på, at sammenlignelige IgG-eksponeringsniveauer ($AUC_{0-14\text{dage}}$, $C_{\min 14\text{dage}}$) kan opnås, hvis Hizentra under vedligeholdelsesbehandlingen administreres subkutan hver anden uge med dobbelt ugentlig dosis. Disse simuleringer tydede desuden på, at sammenlignelige serum-IgG-trough-niveauer kan opnås, når den ugentlige vedligeholdelsesdosis af Hizentra administreres i forholdsmæssige doser hyppigere end en gang om ugen (f.eks. 2 gange om ugen, 3 gange om ugen, 5 gange om ugen eller daglig).

Simulering af 2-3 oversprungne daglige doser resulterede i et mediant fald i serum-IgG på ≤ 4 % sammenlignet med konsistent daglig dosering. Ved erstatning af de oversprungne doser, når den daglige dosering blev genoptaget, genoprettedes den mediane koncentrationsprofil inden for 2 til 3 dage. Hvis de oversprungne doser imidlertid ikke blev erstattet, når doseringen blev genoptaget, tog det op til 5-6 uger, før IgG-trough-niveauerne vendte tilbage til *steady state*.

Pædiatrisk population

Der sås ingen forskelle i de farmakokinetiske parametre mellem voksne og pædiatriske PID-forsøgspersoner.

Ældre

Der sås ingen overordnede forskelle i de farmakokinetiske parametre mellem PID-forsøgspersoner ≥ 65 år og forsøgspersoner mellem 18 år og 65 år.

CIDP

I PATH-studiet opnåede forsøgspersoner ($n = 172$) vedvarende dalniveauer over en periode på 24 uger, når de fik ugentlige doser på henholdsvis 0,2 g/kg legemsvægt og 0,4 g/kg legemsvægt. Den gennemsnitlige (SD) laveste IgG-koncentration efter Hizentra-behandling i gruppen med 0,4 g/kg legemsvægt var 20,4 (3,24) g/l og 15,4 (3,06) g/l i gruppen med 0,2 g/kg legemsvægt. Simuleringer med populationsfarmakokinetiske modeller i PATH-studiet tyder på, at der opnås en sammenlignelig IgG-eksponering (C_{max} , AUC₀₋₁₄ dage, C_{min} , 14 dage), når den dobbelte ugentlige Hizentra-dosis administreres hver anden uge hos CIDP-forsøgspersonerne. Disse simuleringer tyder desuden på, at der opnås en sammenlignelig IgG-eksponering på samme måde, når den ugentlige vedligeholdelsesdosis af Hizentra opdeles i flere, hyppigere doser (2-7 gange pr. uge) hos CIDP-patientpopulationen.

Pædiatrisk population

Hizentra er ikke blevet evalueret i kliniske studier hos pædiatriske CIDP-patienter under 18 år.

Ældre

Der sås ingen overordnede forskelle i de farmakokinetiske parametre mellem CIDP-forsøgspersoner ≥ 65 år og forsøgspersoner mellem 18 år og 65 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Immunglobuliner er en normal bestanddel i den menneskelige krop. L-prolin er en fysiologisk, ikke-essentiell aminosyre.

Sikkerheden ved Hizentra er vurderet i flere prækliniske undersøgelser med særlig reference til hjælpestoffet L-prolin. De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-prolin
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Når hætteglasset eller blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte er blevet åbnet, skal injektionsvæsken anvendes med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset eller blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas

5, 10 eller 20 ml injektionsvæske i et hætteglas (type I-glas) og 50 ml injektionsvæske i et hætteglas (type II-glas), med en prop (halobutyl), et låg (krympehætte i aluminium) og en flip-off skive (plast).

Pakningsstørrelser på 1, 10 eller 20 hætteglas med følgende indhold:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Fyldte injektionssprøjter

5, 10, 20 eller 50 ml injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte (cyclo-olefin-copolymer (COC)) i en blisterpakning med en pakke med iltabsorberende middel.

Pakningsstørrelser på 1 fyldte injektionssprøjte med følgende indhold:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Pakningsstørrelser på 10 fyldte injektionssprøjter med følgende indhold:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

Pakningen indeholder ikke alkoholservietter, nåle og andet tilbehør eller udstyr.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hizentra fås som brugsfærdig injektionsvæske i hætteglas eller fyldte injektionssprøjter til engangsbrug. Hizentra bør bruges/infunderes hurtigst muligt efter åbning af hætteglasset eller blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte. Anvend ikke Hizentra, hvis hætteglasset eller blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte er brudt eller beskadiget.

Lægemidlet skal bringes til stue- eller legemstemperatur inden brug.

Injektionsvæsken skal være klar og bleggul eller lysebrun.

Injektionsvæsker, der er grumset eller har bundfald må ikke anvendes.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf og pakken med det iltabsorberende middel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMER (-NUMRE)

Hætteglas

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

Fylde injektionssprøjter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011
Dato for første fornyelse: 18. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET DE BIOLOGISK AKTIVE
 STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET (de) BIOLOGISK AKTIVE STOF(fer) OG FREMSTILLER(e) ANSVARLIG(e) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Schweiz

eller

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i Direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske til subkutan anvendelse
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder:

humant normalt immunglobulin.....200 mg

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

IgA..... ≤ 50 mikrogram

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-prolin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

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

Hætteglas



5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

Må ikke injiceres intravaskulært.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (fyldt injektionssprøjte)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske til subkutan anvendelse i fyldt injektionssprøjte
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder:

humant normalt immunglobulin.....200 mg

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

IgA..... ≤ 50 mikrogram

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-prolin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

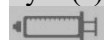
1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Fyldt(e) injektionssprøjte(er)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke injiceres intravaskulært.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml fyldt injektionssprøjte
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml fyldte injektionssprøjter
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml fyldt injektionssprøjte
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml fyldte injektionssprøjter
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml fyldt injektionssprøjte
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml fyldte injektionssprøjter
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Hizentra

1 g
2 g
4 g
10 g

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske til subkutan anvendelse
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)
Kun til subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Hizentra 200 mg/ml injektionsvæske til subkutan anvendelse i fyldt injektionssprøjte
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)
Kun til subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hizentra 200 mg/ml subkutan injektionsvæske, opløsning Humant normalt immunglobulin (SCIg = subkutant immunglobulin)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Hizentra til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra
3. Sådan skal du bruge Hizentra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Hizentra

Hizentra tilhører den medicinklasse, der kaldes humant normalt immunglobulin. Immunglobuliner er også kendt som antistoffer og er blodproteiner, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner.

Hvordan virker Hizentra

Hizentra indeholder immunglobuliner, som er fremstillet af blod fra raske personer. Immunglobuliner produceres af immunsystemet i menneskets krop. De hjælper din krop med at bekæmpe infektioner forårsaget af bakterier og virus og opretholder balancen i dit immunsystem (kaldet immunmodulation). Medicinen virker på nøjagtigt samme måde som de immunglobuliner, der er naturligt til stede i blodet.

Hvad anvendes Hizentra til

Substitutionsterapi

Hizentra anvendes til at øge unormalt lave koncentrationer af immunglobulin i blodet til normale niveauer (erstatningsterapi). Medicinen anvendes til voksne og børn (0-18 år) i følgende situationer:

1. Behandling af patienter med medfødt nedsat eller manglende evne til at danne immunglobuliner (primære immundefekter). Dette omfatter lidelser som f.eks.:
 - lave immunglobulinniveauer (hypogammaglobulinæmi) eller mangel på immunglobuliner (agammaglobulinæmi) i blodet
 - en kombination af lave immunglobulinniveauer, hyppige infektioner og manglende evne til at producere tilstrækkelige mængder antistoffer efter vaccination (almindelig variabel immundefekt)
 - en kombination af lave immunglobulinniveauer eller mangel på immunglobuliner og mangel på eller ikke-funktionsdygtige immunceller (svær kombineret immundefekt)
 - mangel på visse immunglobulin G-subklasser, hvilket giver tilbagevendende infektioner.
2. Behandling af patienter med lave eller dysfunktionelle immunglobulinniveauer ved erhvervede sygdomme (sekundær immundefekt), som oplever svære eller tilbagevendende infektioner på grund af et svækket immunsystem som følge af andre sygdomme eller behandlinger.

Immunmodulerende terapi til CIDP-patienter

Hizentra bruges også til patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), en form for autoimmun sygdom. CIDP er kendetegnet ved en kronisk betændelsestilstand i de perifere nerver, der forårsager muskelsvaghed og/eller følelsesløshed i ben og arme. Det menes, at kroppens forsvarsangreb understreger en sådan betændelsestilstand, og immunglobulinerne i Hizentra hjælper med til at beskytte nerverne mod angreb (immunmodulerende terapi).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra

Brug **IKKE** Hizentra:

- ▶ hvis du er allergisk over for humane immunglobuliner, polysorbat 80 eller L-prolin.
 - ➔ Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet forud for behandling, hvis du tidligere ikke har kunnet tåle et af disse indholdsstoffer.
- ▶ Hvis du lider af hyperprolinæmi (en genetisk lidelse, der forårsager høje niveauer af aminosyren prolin i blodet).
- ▶ i et blodkar.

Advarsler og forsigtighedsregler

- ➔ Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du bruger Hizentra.

Du kan være allergisk (overfølsom) over for immunglobuliner uden at være klar over det. Ægte allergiske reaktioner er imidlertid sjældne. De kan forekomme, selv hvis du tidligere har fået humane immunglobuliner og tålte dem godt. Det kan især ske, hvis du ikke har tilstrækkeligt med immunglobuliner af typen IgA i blodet (IgA-defekt).

- ➔ Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet forud for behandling, hvis du lider af en immunglobulindefekt type A (IgA). Hizentra indeholder restmængder af IgA, hvilket kan forvolde en allergisk reaktion.

I disse sjældne tilfælde kan der forekomme allergiske reaktioner som f.eks. pludseligt blodtryksfald eller shock (se også afsnit 4 "Bivirkninger").

- ➔ Hvis du bemærker sådanne reaktioner under infusion af Hizentra, skal du standse infusionen og straks kontakte din læge eller tage til det nærmeste hospital.
- ➔ Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft en hjerte- eller blodkarsygdom eller blodpropper, har fortykket blod eller ikke har været mobil i nogen tid. Disse ting kan øge din risiko for at få en blodprop efter at have brugt Hizentra. Fortæl også lægen, hvilke lægemidler du bruger, da visse lægemidler som f.eks. hormonet østrogen (f.eks. p-piller), kan øge din risiko for at udvikle en blodprop. Kontakt omgående lægen, hvis du oplever tegn og symptomer som f.eks. stakåndethed, bryst smerter, smerter eller hævelse i en ekstremitet, svaghed eller følelsesløshed i den ene side af kroppen efter at have fået Hizentra.
- ➔ Kontakt lægen, hvis du oplever følgende tegn og symptomer: kraftig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, lysfølsomme øjne og kvalme og opkastning efter at have fået Hizentra. Lægen vil afgøre, om det er nødvendigt at foretage yderligere undersøgelser, og om behandlingen med Hizentra bør ophøre.

Sundhedspersonalet vil undgå potentielle komplikationer ved at sikre, at:

- ▶ du ikke er overfølsom over for humant normalt immunglobulin.
Lægemidlet bør indgives langsomt i begyndelsen. Den anbefalede infusionshastighed bør overholdes (se afsnit 3 "Sådan skal du tage Hizentra").
- ▶ du overvåges nøje for eventuelle symptomer gennem hele infusionsperioden, særligt hvis:
 - det er første gang, at du får humant normalt immunglobulin
 - du har skiftet fra et andet lægemiddel
 - der har været en lang pause siden den foregående infusion.

I disse tilfælde bør du overvåges under den første infusion og i en time derefter. Hvis ovennævnte punkter ikke gælder for dig, anbefales det, at du observeres i mindst 20 minutter efter indgivelse.

Brug af anden medicin sammen med Hizentra

- ➔ Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.
- ➔ Du må ikke blande anden medicin med Hizentra.
- ➔ Før en vaccination skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Hizentra. Hizentra kan svække virkningen af nogle levende virusvacciner som f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Derfor kan du skulle vente op til 3 måneder, efter du har fået dette lægemiddel, inden du får levende, svækket vaccine. I tilfælde af mæslingevaccinationer kan virkningen være nedsat i op til 1 år.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- ➔ Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel. Lægen vil tage stilling til, om du kan få Hizentra under din graviditet, eller mens du ammer.

Der er ikke foretaget nogen kliniske undersøgelser med Hizentra hos gravide kvinder. Medicin, der indeholder immunglobuliner, er imidlertid blevet brugt til gravide og ammende kvinder i årevis, og der er ikke observeret nogen skadelige virkninger på graviditetens forløb eller på babyen.

Hvis du ammer og får Hizentra, er immunglobulinerne i præparatet også at finde i mælken. Derfor kan din baby være beskyttet mod visse infektioner.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Under behandlingen med Hizentra kan patienterne opleve bivirkninger, såsom svimmelhed eller kvalme, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis dette sker for dig, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse bivirkninger er forsvundet.

Hizentra indeholder prolin

Du må ikke tage det, hvis du lider af hyperprolinæmi (se også afsnit 2 ”Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra”). Fortæl det til lægen forud for behandling.

Anden vigtig information om Hizentra

Blodprøver

Efter indgivelse af Hizentra kan resultaterne af visse blodprøver (serologiske test) være påvirket i en vis periode.

- ➔ Fortæl lægen, at du er i behandling med Hizentra, før der tages blodprøver.

Information om hvad Hizentra er fremstillet af

Hizentra er fremstillet af blodplasma (blodets væskedel) fra mennesker. Når lægemidler fremstilles af humant blod eller plasma, træffes visse forholdsregler for at forhindre, at der overføres infektioner til patienterne. Disse omfatter:

- Omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre, at personer, der er i risikogruppe som bærer af infektioner, udelukkes, og
- testning af alle plasmadonationer og -pools for tegn på vira/infektioner.

Fremstillerne af disse lægemidler indfører også trin i forarbejdningen af blod eller plasma, der kan inaktivere eller fjerne vira. Trods disse forholdsregler kan risikoen for overførsel af infektioner ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet fra humant blod eller plasma. Dette gælder også for eventuelle ukendte eller nyopståede vira eller andre infektionstyper.

De trufne forholdsregler betragtes som effektive for kappevira som f.eks. human immundefektvirus (hiv, aids-viruset), hepatitis B-virus og hepatitis C-virus (leverbetændelse) og for de ikke-kappebærende hepatitis A-virus og parvovirus B19.

- ➔ Det anbefales kraftigt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang du får en dosis Hizentra, så der foreligger en liste over de batches, du har fået (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage Hizentra”).

Hizentra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas/injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Hizentra

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering

Lægen vil beregne den korrekte dosis ud fra din vægt og reaktion på behandlingen.

Lad være med at ændre doseringen eller doseringsintervallet uden at have rådført dig med din læge.

Hvis du mener, at du burde have Hizentra hyppigere eller sjældnere, så tal med din læge.

Hvis du tror, at du har glemt en dosis, så tal med din læge så snart som muligt.

Substitutionsterapi

Lægen vil afgøre, om du har brug for en stabiliseringsdosis (mætningdosis) på mindst 1-2,5 ml for hvert kg legemsvægt (til voksne og børn) fordelt over flere dage. Herefter kan der indgives vedligeholdelsesdoser med gentagne intervaller, fra dagligt til én gang hver anden uge, for at opnå en samlet månedlig dosis på cirka 2-4 ml/kg legemsvægt. Lægen kan justere dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Immunmodulerende terapi

Din læge vil indlede behandling med Hizentra 1 uge efter din sidste intravenøse immunglobulininfusion ved at indgive en ugentlig dosis på 1,0-2,0 ml/kg legemsvægt under huden (subkutant). Din læge vil fastsætte din ugentlige Hizentra-dosis. Den ugentlige vedligeholdelsesdosis kan deles i mindre doser og indgives så ofte, som det er nødvendigt, i løbet af ugen. Ved dosering hver anden uge vil din læge fordoble den ugentlige Hizentra-dosis. Din læge vil eventuelt justere din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Indgivelsesmåde og -veje

Evt. hjemmebehandling iværksættes af en læge eller sundhedspersonale med erfaring i behandlingen af immundefekt/CIDP med SCIG og i at vejlede patienter om hjemmebehandling.

Du vil blive instrueret og oplært i:

- aseptiske infusionsteknikker
- at føre en behandlingsdagbog og
- hvad du skal gøre i tilfælde af alvorlige bivirkninger.

Infusionssted(er)

- Hizentra må kun indgives under huden (subkutant).
- Du kan infundere Hizentra på steder såsom mave, lår, overarm og på siden af hoften. Større doser (> 50 ml) bør fordeles på flere steder.
- Du kan bruge et ubegrænset antal infusionssteder på samme tid. Der bør være mindst 5 cm mellem infusionsstederne.
- Hvis du giver infusionen ved hjælp af en anordning (f.eks. pumpeassisteret infusion), kan der anvendes mere end en infusionsanordning samtidig.
- Hvis du giver infusionen ved at trykke på en sprøjte med hånden, må du kun bruge ét infusionssted pr. sprøjte. Hvis du skal give endnu en sprøjte med Hizentra, skal du bruge en ny steril injektionskanyler og skifte infusionssted.
- Mængden af lægemiddel, der infunderes på et bestemt sted, kan variere.

Infusionshastighed(er)

Lægen vil vælge den hensigtsmæssige infusionshastighed for dig under hensyntagen til din individuelle dosis, doseringshyppighed og tolerabilitet over for præparatet.

Infusion ved hjælp af en anordning:

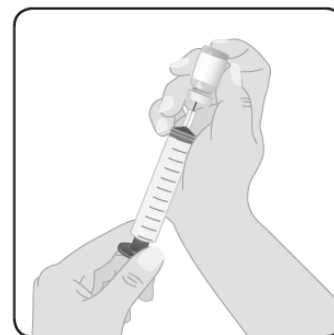
Den anbefalede indledende infusionshastighed er op til 20 ml/time/sted. Hvis dette tåles godt, kan du gradvist øge infusionshastigheden til 35 ml/time/sted ved de to efterfølgende infusioner. Derefter kan infusionshastigheden øges yderligere, alt efter hvor godt du tåler behandlingen.

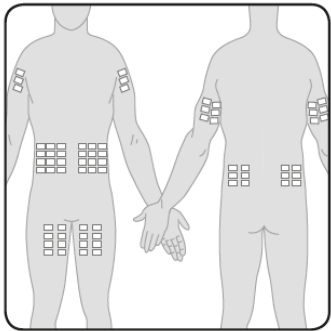
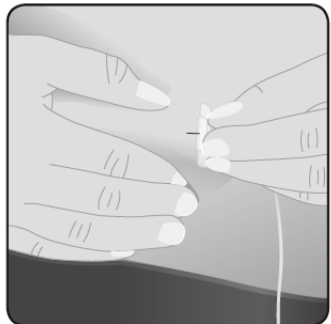
Manuel trykinfusion:

Den anbefalede indledende infusionshastighed er op til 0,5 ml/min/sted (30 ml/time/sted). Hvis dette tåles godt, kan du øge infusionshastigheden til 2,0 ml/min/sted (120 ml/time/sted) ved de efterfølgende infusioner. Derefter kan infusionshastigheden øges yderligere, alt efter hvor godt du tåler behandlingen.

Vejledning i brug

Følg nedenstående trin og anvend aseptisk teknik, når du indgiver Hizentra.	
1	Rengør en overflade Rengør et bord eller en anden flad overflade grundigt med en desinficerende serviet.
2	Klargør udstyr Placer Hizentra og øvrigt udstyr, du skal bruge til infusionen, på en ren og flad overflade.
3	Vask og tør hænderne grundigt
4	Kontrollér hætteglasset Gennemse Hizentra-opløsningen for partikler og misfarvning, og kontrollér udløbsdatoen, før du indgiver Hizentra. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller indeholder partikler. Anvend ikke opløsninger, der har været nedfrosset. Opløsningen skal have rum- eller kropstemperatur, når den indgives. Opløsningen skal anvendes umiddelbart efter åbning af hætteglasset.
5	Klargør Hizentra til infusion <i>Rengør proppen på hætteglasset</i> – Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset, så den midterste del af gummiproppen kommer til syne. Rengør proppen med en alkoholserviet eller et desinficerende middel, og lad den tørre. <i>Overfør Hizentra til infusionssprøjten</i> – Fastgør et overførselssystem eller en nål til en steril sprøjte ved brug af aseptisk teknik. Hvis du anvender et overførselssystem (vented spike), skal du følge producentens anvisninger. Hvis du anvender en nål, skal du trække stemplet tilbage for at trække luft ind i sprøjten, svarende til den mængde Hizentra, der skal udtrækkes. Indfør så nålen i midten af proppen på hætteglasset, og sprøjt luft ind i hætteglassets 'lufttrum' (ikke ind i væsken) for at undgå skumdannelse. Udtræk så den ønskede mængde af Hizentra. Hvis du skal bruge flere hætteglas for at opnå den ønskede dosis, gentages dette trin.
6	Klargør slangen Forbind administrationsslangen eller nålesættet til sprøjten. Herefter skal slangen tømmes for resterende luft (priming).



7	Klargør infusionsstedet/-stederne Vælg infusionsstedet/-stederne – Antallet og placeringen af infusionssteder afhænger af mængden af den totale dosis. Der skal være minimum 5 cm imellem infusionsstederne. Du kan bruge et ubegrænset antal steder på samme tid. Rengør infusionsstedet/-stederne ved brug af et desinficerende hudpræparat. Lad stedet tørre, før du fortsætter.	
8	Indfør nålen Tag fat om huden med 2 fingre, og indfør nålen i det subkutane væv. Fastgør nålen til huden – Om nødvendigt kan der anvendes gaze og tape eller gennemsigtig bandage for at holde nålen på plads.	
9	Indgiv Hizentra Start infusionen. Hvis du anvender en infusionspumpe, skal du følge producentens anvisninger.	
10	Registrér infusionen Registrér følgende oplysninger i din behandlingsdagbog: • datoen for indgivelsen • medicinens batchnummer (lot), og • infusionsvolumen, flowhastigheden, antallet og placeringen af infusionssteder.	
11	Gør rent Bortskaf ikke anvendt lægemiddel og alt anvendt udstyr efter indgivelsen i henhold til lokale retningslinjer.	

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du bruger mere Hizentra, end du skulle

Tal med lægen snarest muligt, hvis du mener, du har brugt for meget Hizentra.

Hvis du har glemt at bruge Hizentra

Tal med lægen snarest, hvis du tror, at du har glemt en dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- I enkeltstående tilfælde kan du være allergisk (overfølsom) over for immunglobuliner, og allergiske reaktioner såsom et pludseligt fald i blodtrykket eller shock kan forekomme (f.eks. føler du dig måske omtåget, svimmel, som om du skal besvime, når du rejser dig op, du får kolde hænder og fødder, mærker en unormal hjerterytme eller smerter i brystet eller får sløret syn).

- ▶ I enkeltstående tilfælde oplever du måske smerte og/eller hævelse i en arm eller et ben med varme i det berørte område, misfarvning af en arm eller et ben, uforklarlig åndenød, smerte eller ubehag i brystet, der bliver værre ved en dyb vejtrækning, uforklarlig hurtig puls, følelsesløshed eller svaghed i den ene side af kroppen, pludselig forvirring eller problemer med at tale eller forstå, hvilket kan være tegn på en blodprop.
 - ▶ I enkeltstående tilfælde vil du måske få kraftig hovedpine med kvalme, opkastning, nakkestivhed, feber og lysfølsomhed, hvilket kan være tegn på AMS (aseptisk meningitis-syndrom), som er en midlertidig reversibel non-infektøs betændelse i hinderne, der omgiver hjernen og rygmærven.
- ➔ Hvis du bemærker sådanne tegn under infusionen med Hizentra, skal du standse infusionen og straks tage til det nærmeste hospital.

Se også afsnit 2 i denne indlægsseddel vedrørende risikoen for allergiske reaktioner, blodpropper og AMS.

Bivirkninger, der er observeret i kontrollerede kliniske studier, er opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hyppigheden af de bivirkninger, der er set efter markedsføringen, er ikke kendt.

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (påvirker flere end 1 patient ud af 10):

- Hovedpine
- Udslæt
- Reaktioner på infusionsstedet

Følgende bivirkninger er **almindelige** (påvirker 1 til 10 patienter ud af 100):

- Svimmelhed
- Migræne
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Diarré
- Mavesmerter
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe (pruritus)
- Nældefeber (urticaria)
- Smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter)
- Ledsmarter (artralgi)
- Feber
- Træthed, herunder almen utilpashed (har det dårligt)
- Brystmerter
- Influenzalignende symptomer
- Smerter

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (påvirker 1 til 10 patienter ud af 1.000):

- Overfølsomhed
- Ufrivillige rystelser i en eller flere dele af kroppen (tremor, herunder psykomotorisk hyperaktivitet)
- Hurtig puls (takykardi)
- Blussen
- Muskelkramper
- Muskelsvaghed
- Kuldegysninger, herunder lav kropstemperatur
- Unormale resultater af blodprøver, der kan være tegn på nedsat lever- og nyrefunktion

I enkeltstående tilfælde kan der forekomme sår eller en brændende fornemmelse på infusionsstedet.

➔ Du kan reducere mulige bivirkninger ved at infundere Hizentra langsomt.

Bivirkninger som disse kan forekomme, selv om du tidligere har fået humane immunglobuliner og tålte dem godt.

Se også pkt. 2 "Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra" for yderligere oplysninger om forhold, der øger risikoen for bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglassets etiket efter EXP.
- Du skal bruge/infundere dette lægemiddel hurtigst muligt efter åbning af hætteglasset. Brug ikke Hizentra, hvis hætteglasset er åbent eller beskadiget.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hizentra indeholder:

- **Aktivt stof:** humant normalt immunglobulin. En ml indeholder 200 mg humant normalt immunglobulin, hvoraf mindst 98 % er immunglobulin type G (IgG). Den omtrentlige procentdel af IgG-subklasser er som følger:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Dette præparat indeholder antydninger af IgA (ikke mere end 50 mikrogram/ml).
- **Øvrige indholdsstoffer** (hjelpestoffer): L-prolin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Hizentra er en injektionsvæske til subkutan injektion (200 mg/ml). Farven kan svinge fra bleggul til lysebrun.

Hizentra fås i hætteglas med 5, 10, 20 eller 50 ml.

Hizentra fås også i fyldte injektionssprøjter med 5, 10, 20 og 50 ml.

Pakningsstørrelser

Pakninger med 1, 10 eller 20 hætteglas

Hizentra fås også i pakninger med 1 (5, 10, 20, 50 ml) eller 10 (5, 10, 20 ml) fyldte injektionssprøjte(r).

Bemærk venligst, at pakningen ikke indeholder alkoholservietter, nåle og andet tilbehør eller udstyr.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg

Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Hizentra, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om Hizentra på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hizentra 200 mg/ml subkutan injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Humant normalt immunglobulin (SCIg = subkutant immunglobulin)

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Hizentra til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Overview over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra
3. Sådan skal du bruge Hizentra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Hizentra

Hizentra tilhører den medicinklasse, der kaldes humant normalt immunglobulin. Immunglobuliner er også kendt som antistoffer og er blodproteiner, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner.

Hvordan virker Hizentra

Hizentra indeholder immunglobuliner, som er fremstillet af blod fra raske personer. Immunglobuliner produceres af immunsystemet i menneskets krop. De hjælper din krop med at bekæmpe infektioner forårsaget af bakterier og virus og opretholder balancen i dit immunsystem (kaldet immunmodulation). Medicinen virker på nøjagtigt samme måde som de immunglobuliner, der er naturligt til stede i blodet.

Hvad anvendes Hizentra til

Substitutionsterapi

Hizentra anvendes til at øge unormalt lave koncentrationer af immunglobulin i blodet til normale niveauer (erstatningsterapi). Medicinen anvendes til voksne og børn (0-18 år) i følgende situationer:

1. Behandling af patienter med medfødt nedsat eller manglende evne til at danne immunglobuliner (primære immundefekter). Dette omfatter lidelser som f.eks.:
 - lave immunglobulinniveauer (hypogammaglobulinæmi) eller mangel på immunglobuliner (agammaglobulinæmi) i blodet
 - en kombination af lave immunglobulinniveauer, hyppige infektioner og manglende evne til at producere tilstrækkelige mængder antistoffer efter vaccination (almindelig variabel immundefekt)
 - en kombination af lave immunglobulinniveauer eller mangel på immunglobuliner og mangel på eller ikke-funktionsdygtige immunceller (svær kombineret immundefekt)
 - mangel på visse immunglobulin G-subklasser, hvilket giver tilbagevendende infektioner.
2. Behandling af patienter med lave eller dysfunktionelle immunglobulinniveauer ved erhvervede sygdomme (sekundær immundefekt), som oplever svære eller tilbagevendende infektioner på grund af et svækket immunsystem som følge af andre sygdomme eller behandlinger.

Immunmodulerende terapi til CIDP-patienter

Hizentra bruges også til patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), en form for autoimmun sygdom. CIDP er kendetegnet ved en kronisk betændelsestilstand i de perifere nerver, der forårsager muskelsvaghed og/eller følelsesløshed i ben og arme. Det menes, at kroppens forsvarsangreb understreger en sådan betændelsestilstand, og immunglobulinerne i Hizentra hjælper med til at beskytte nerverne mod angreb (immunmodulerende terapi).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra

Brug **IKKE** Hizentra:

- ▶ hvis du er allergisk over for humane immunglobuliner, polysorbat 80 eller L-prolin.
 - ➔ Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet forud for behandling, hvis du tidligere ikke har kunnet tåle et af disse indholdsstoffer.
- ▶ Hvis du lider af hyperprolinæmi (en genetisk lidelse, der forårsager høje niveauer af aminosyren prolin i blodet).
- ▶ i et blodkar.

Advarsler og forsigtighedsregler

- ➔ Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du bruger Hizentra.

Du kan være allergisk (overfølsom) over for immunglobuliner uden at være klar over det. Ægte allergiske reaktioner er imidlertid sjældne. De kan forekomme, selv hvis du tidligere har fået humane immunglobuliner og tålte dem godt. Det kan især ske, hvis du ikke har tilstrækkeligt med immunglobuliner af typen IgA i blodet (IgA-defekt).

- ➔ Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet forud for behandling, hvis du lider af en immunglobulindefekt type A (IgA). Hizentra indeholder restmængder af IgA, hvilket kan forvolde en allergisk reaktion.

I disse sjældne tilfælde kan der forekomme allergiske reaktioner som f.eks. pludseligt blodtryksfald eller shock (se også afsnit 4 "Bivirkninger").

- ➔ Hvis du bemærker sådanne reaktioner under infusion af Hizentra, skal du standse infusionen og straks kontakte din læge eller tage til det nærmeste hospital.
- ➔ Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft en hjerte- eller blodkarsygdom eller blodpropper, har fortykket blod eller ikke har været mobil i nogen tid. Disse ting kan øge din risiko for at få en blodprop efter at have brugt Hizentra. Fortæl også lægen, hvilke lægemidler du bruger, da visse lægemidler som f.eks. hormonet østrogen (f.eks. p-piller), kan øge din risiko for at udvikle en blodprop. Kontakt omgående lægen, hvis du oplever tegn og symptomer som f.eks. stakåndethed, brystmerter, smerter eller hævelse i en ekstremitet, svaghed eller følelsesløshed i den ene side af kroppen efter at have fået Hizentra.
- ➔ Kontakt lægen, hvis du oplever følgende tegn og symptomer: kraftig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, lysfølsomme øjne og kvalme og opkastning efter at have fået Hizentra. Lægen vil afgøre, om det er nødvendigt at foretage yderligere undersøgelser, og om behandlingen med Hizentra bør ophøre.

Sundhedspersonalet vil undgå potentielle komplikationer ved at sikre, at:

- ▶ du ikke er overfølsom over for humant normalt immunglobulin.
Lægemidlet bør indgives langsomt i begyndelsen. Den anbefalede infusionshastighed bør overholdes (se afsnit 3 "Sådan skal du tage Hizentra").
- ▶ du overvåges nøje for eventuelle symptomer gennem hele infusionsperioden, særligt hvis:
 - det er første gang, at du får humant normalt immunglobulin
 - du har skiftet fra et andet lægemiddel
 - der har været en lang pause siden den foregående infusion.

I disse tilfælde bør du overvåges under den første infusion og i en time derefter. Hvis ovennævnte punkter ikke gælder for dig, anbefales det, at du observeres i mindst 20 minutter efter indgivelse.

Brug af anden medicin sammen med Hizentra

- ➔ Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.
- ➔ Du må ikke blande anden medicin med Hizentra.
- ➔ Før en vaccination skal du fortælle lægen, at du er i behandling med Hizentra. Hizentra kan svække virkningen af nogle levende virusvacciner som f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Derfor kan du skulle vente op til 3 måneder, efter du har fået dette lægemiddel, inden du får levende, svækket vaccine. I tilfælde af mæslingevaccinationer kan virkningen være nedsat i op til 1 år.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- ➔ Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel. Lægen vil tage stilling til, om du kan få Hizentra under din graviditet, eller mens du ammer.

Der er ikke foretaget nogen kliniske undersøgelser med Hizentra hos gravide kvinder. Medicin, der indeholder immunglobuliner, er imidlertid blevet brugt til gravide og ammende kvinder i årevis, og der er ikke observeret nogen skadelige virkninger på graviditetens forløb eller på babyen.

Hvis du ammer og får Hizentra, er immunglobulinerne i præparatet også at finde i mælken. Derfor kan din baby være beskyttet mod visse infektioner.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Under behandlingen med Hizentra kan patienterne opleve bivirkninger, såsom svimmelhed eller kvalme, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis dette sker for dig, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før disse bivirkninger er forsvundet.

Hizentra indeholder prolin

Du må ikke tage det, hvis du lider af hyperprolinæmi (se også afsnit 2 ”Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra”). Fortæl det til lægen forud for behandling.

Anden vigtig information om Hizentra

Blodprøver

Efter indgivelse af Hizentra kan resultaterne af visse blodprøver (serologiske test) være påvirket i en vis periode.

- ➔ Fortæl lægen, at du er i behandling med Hizentra, før der tages blodprøver.

Information om hvad Hizentra er fremstillet af

Hizentra er fremstillet af blodplasma (blodets væskedel) fra mennesker. Når lægemidler fremstilles af humant blod eller plasma, træffes visse forholdsregler for at forhindre, at der overføres infektioner til patienterne. Disse omfatter:

- Omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre, at personer, der er i risikogruppe som bærer af infektioner, udelukkes, og
- testning af alle plasmadonationer og -pools for tegn på vira/infektioner.

Fremstillerne af disse lægemidler indfører også trin i forarbejdningen af blod eller plasma, der kan inaktivere eller fjerne vira. Trods disse forholdsregler kan risikoen for overførsel af infektioner ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet fra humant blod eller plasma. Dette gælder også for eventuelle ukendte eller nyopståede vira eller andre infektionstyper.

De trufne forholdsregler betragtes som effektive for kappevira som f.eks. human immundefektvirus (hiv, aids-viruset), hepatitis B-virus og hepatitis C-virus (leverbetændelse) og for de ikke-kappebærende hepatitis A-virus og parvovirus B19.

- ➔ Det anbefales kraftigt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang du får en dosis Hizentra, så der foreligger en liste over de batches, du har fået (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage Hizentra”).

Hizentra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas/injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Hizentra

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosering

Lægen vil beregne den korrekte dosis ud fra din vægt og reaktion på behandlingen.

Lad være med at ændre doseringen eller doseringsintervallet uden at have rådført dig med din læge.

Hvis du mener, at du burde have Hizentra hyppigere eller sjældnere, så tal med din læge.

Hvis du tror, at du har glemt en dosis, så tal med din læge så snart som muligt.

Substitutionsterapi

Lægen vil afgøre, om du har brug for en stabiliseringsdosis (mætningdosis) på mindst 1-2,5 ml for hvert kg legemsvægt (til voksne og børn) fordelt over flere dage. Herefter kan der indgives vedligeholdelsesdoser med gentagne intervaller, fra dagligt til én gang hver anden uge, for at opnå en samlet månedlig dosis på cirka 2-4 ml/kg legemsvægt. Lægen kan justere dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Immunmodulerende terapi

Din læge vil indlede behandling med Hizentra 1 uge efter din sidste intravenøse immunglobulininfusion ved at indgive en ugentlig dosis på 1,0-2,0 ml/kg legemsvægt under huden (subkutant). Din læge vil fastsætte din ugentlige Hizentra-dosis. Den ugentlige vedligeholdelsesdosis kan deles i mindre doser og indgives så ofte, som det er nødvendigt, i løbet af ugen. Ved dosering hver anden uge vil din læge fordoble den ugentlige Hizentra-dosis. Din læge vil eventuelt justere din dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Indgivelsesmåde og -veje

Evt. hjemmebehandling iværksættes af en læge eller sundhedspersonale med erfaring i behandlingen af immundefekt/CIDP med SCIG og i at vejlede patienter om hjemmebehandling

Du vil blive instrueret og oplært i:

- aseptiske infusionsteknikker
- at føre en behandlingsdagbog og
- hvad du skal gøre i tilfælde af alvorlige bivirkninger.

Infusionssted(er)

- Hizentra må kun indgives under huden (subkutant).
- Du kan infundere Hizentra på steder såsom mave, lår, overarm og på siden af hoften. Større doser (> 50 ml) bør fordeles på flere steder.
- Du kan bruge et ubegrænset antal infusionssteder på samme tid. Der bør være mindst 5 cm mellem infusionsstederne.
- Hvis du giver infusionen ved hjælp af en anordning (f.eks. pumpeassisteret infusion), kan der anvendes mere end en infusionsanordning samtidig.
- Hvis du giver infusionen ved at trykke på en sprøjte med hånden, må du kun bruge ét infusionssted pr. sprøjte. Hvis du skal give endnu en sprøjte med Hizentra, skal du bruge en ny steril injektionskanyle og skifte infusionssted.
- Mængden af lægemiddel, der infunderes på et bestemt sted, kan variere.

Infusionshastighed

Lægen vil vælge den hensigtsmæssige infusions teknik og infusionshastighed for dig under hensyntagen til din individuelle dosis, doseringshyppighed og tolerabilitet over for præparatet.

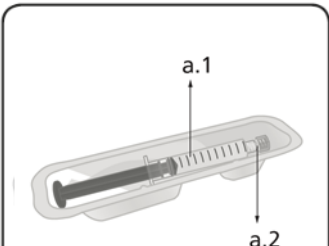
Infusion ved hjælp af en anordning:

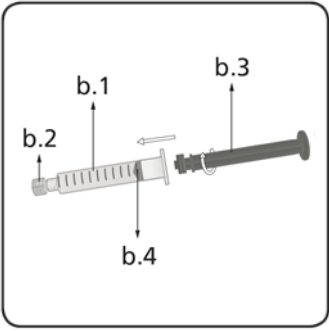
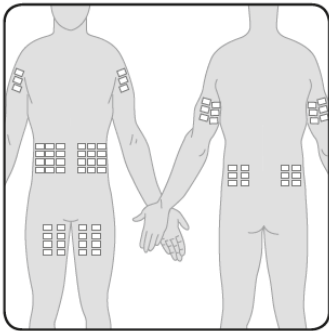
Den anbefalede indledende infusionshastighed er op til 20 ml/time/sted. Hvis dette tåles godt, kan du gradvist øge infusionshastigheden til 35 ml/time/sted ved de to efterfølgende infusioner. Derefter kan infusionshastigheden øges yderligere, alt efter hvor godt du tåler behandlingen.

Manuel trykinfusion:

Den anbefalede indledende infusionshastighed er op til 0,5 ml/min/sted (30 ml/time/sted). Hvis dette tåles godt, kan du øge infusionshastigheden til 2,0 ml/min/sted (120 ml/time/sted) ved de efterfølgende infusioner. Derefter kan infusionshastigheden øges yderligere, alt efter hvor godt du tåler behandlingen.

Vejledning i brug

Følg nedenstående trin og anvend aseptisk teknik, når du indgiver Hizentra.	
1	Rengør en overflade Rengør et bord eller en anden flad overflade grundigt med en desinficerende serviet.
2	Klargør udstyr Placer Hizentra og øvrigt udstyr, du skal bruge til infusionen, på en ren og flad overflade.
3	Vask og tør hænderne grundigt
4	Kontrollér den fyldte injektionssprøjte i blisterpakningen Gennemse Hizentra-opløsningen for partikler og misfarvning, og kontrollér udløbsdatoen, før du indgiver Hizentra. Brug ikke opløsningen, hvis den er uklar eller indeholder partikler. Anvend ikke opløsninger, der har været nedfrosset. Opløsningen skal have rum- eller kropstemperatur, når den indgives. Opløsningen skal anvendes umiddelbart efter åbning af blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte. Pakken med iltabsorberende middel (som ligger under injektionssprøjten) skal bortskaffes.
5	Klargør Hizentra til infusion De fyldte sprøjter med 5 ml, 10 ml, 20 ml og 50 ml leveres klar til brug. De fyldte injektionssprøjter med 5 ml og 10 ml (a.1) er samlet.  De fyldte injektionssprøjter med 20 ml og 50 ml (b.1) skal samles inden brug ved at skrue stempelstaven (b.3) på den fyldte injektionssprøjtes prop med indvendigt gevind (b.4).  Alle fyldte injektionssprøjter har en standard-luerlås (a.2 og b.2), som er en skrueforbindelse ved sprøjtes spids, som skaber en lækagesikker forsegling.

	Hvis du bruger en sprøjtepumpe, kan de fyldte injektionssprøjter med Hizentra placeres direkte i sprøjtepumpen, hvis sprøjtestørrelsen passer til pumpespecifikationerne. Hvis den fyldte injektionssprøjte kan placeres direkte i pumpen, skal du gå til trin 6. Hvis størrelsen på den fyldte injektionssprøjte med Hizentra ikke passer til pumpespecifikationerne, skal indholdet i den fyldte injektionssprøjte overføres til en anden sprøjte, der passer til pumpespecifikationerne.	
6	Klargør slangen Forbind administrationsslangen eller nålesættet til sprøjten. Herefter skal slangen tømmes for resterende luft (priming).	
7	Klargør infusionsstedet/-stederne Vælg infusionsstedet/-stederne – Antallet og placeringen af infusionssteder afhænger af mængden af den totale dosis. Der skal være minimum 5 cm imellem infusionsstederne. Du kan bruge et ubegrænset antal steder på samme tid. Rengør infusionsstedet/-stederne ved brug af et desinficerende hudpræparat. Lad stedet tørre, før du fortsætter.	
8	Indfør nålen Tag fat om huden med 2 fingre, og indfør nålen i det subkutane væv. Fastgør nålen til huden – Om nødvendigt kan der anvendes gaze og tape eller gennemsigtig bandage for at holde nålen på plads.	
9	Indgiv Hizentra Start infusionen. Hvis du anvender en infusionspumpe, skal du følge producentens anvisninger.	
10	Registrér infusionen Registrér følgende oplysninger i din behandlingsdagbog: • datoen for indgivelsen • medicinens batchnummer (lot) • infusionsvolumen, flowhastigheden, antallet og placeringen af infusionssteder.	
11	Gør rent Bortskaf ikke anvendt lægemiddel og alt anvendt udstyr og pakken med iltabsorberende middel efter indgivelsen i henhold til lokale retningslinjer.	

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du bruger mere Hizentra, end du skulle

Tal med lægen snarest muligt, hvis du mener, du har brugt for meget Hizentra.

Hvis du har glemt at bruge Hizentra

Tal med lægen snarest, hvis du tror, at du har glemt en dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- ▶ I enkeltstående tilfælde kan du være allergisk (overfølsom) over for immunglobuliner, og allergiske reaktioner såsom et pludseligt fald i blodtrykket eller shock kan forekomme (f.eks. føler du dig måske omtåget, svimmel, som om du skal besvime, når du rejser dig op, du får kolde hænder og fødder, mærker en unormal hjerterytme eller smerter i brystet eller får sløret syn).
 - ▶ I enkeltstående tilfælde oplever du måske smerte og/eller hævelse i en arm eller et ben med varme i det berørte område, misfarvning af en arm eller et ben, uforklarlig åndenød, smerte eller ubehag i brystet, der bliver værre ved en dyb vejrtrækning, uforklarlig hurtig puls, følelsesløshed eller svaghed i den ene side af kroppen, pludselig forvirring eller problemer med at tale eller forstå, hvilket kan være tegn på en blodprop.
 - ▶ I enkeltstående tilfælde vil du måske få kraftig hovedpine med kvalme, opkastning, nakkestivhed, feber og lysfølsomhed, hvilket kan være tegn på AMS (aseptisk meningitis-syndrom), som er en midlertidig reversibel non-infektøs betændelse i hinderne, der omgiver hjernen og rygmærven.
- ➔ Hvis du bemærker sådanne tegn under infusionen med Hizentra, skal du standse infusionen og straks tage til det nærmeste hospital.

Se også afsnit 2 i denne indlægsseddel vedrørende risikoen for allergiske reaktioner, blodpropper og AMS.

Bivirkninger, der er observeret i kontrollerede kliniske studier, er opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hyppigheden af de bivirkninger, der er set efter markedsføringen, er ikke kendt.

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (påvirker flere end 1 patient ud af 10):

- Hovedpine
- Udslæt
- Reaktioner på infusionsstedet

Følgende bivirkninger er **almindelige** (påvirker 1 til 10 patienter ud af 100):

- Svimmelhed
- Migræne
- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Diarré
- Mavesmerter
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe (pruritus)
- Nældefeber (urticaria)
- Smerter i muskler og knogler (muskuloskeletale smerter)
- Ledsmarter (artralgi)
- Feber
- Træthed, herunder almen utilpashed (har det dårligt)
- Brystmerter

- Influenzalignende symptomer
- Smerter

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (påvirker 1 til 10 patienter ud af 1.000):

- Overfølsomhed
- Ufrivillige rystelser i en eller flere dele af kroppen (tremor, herunder psykomotorisk hyperaktivitet)
- Hurtig puls (takykardi)
- Blussen
- Muskelkramper
- Muskelsvaghed
- Kuldegysninger, herunder lav kropstemperatur
- Unormale resultater af blodprøver, der kan være tegn på nedsat lever- og nyrefunktion

I enkeltstående tilfælde kan der forekomme sår eller en brændende fornemmelse på infusionsstedet.

➔ Du kan reducere mulige bivirkninger ved at infundere Hizentra langsomt.

Bivirkninger som disse kan forekomme, selv om du tidligere har fået humane immunglobuliner og tålte dem godt.

Se også pkt. 2 “Det skal du vide, før du begynder at bruge Hizentra” for yderligere oplysninger om forhold, der øger risikoen for bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte injektionssprøjtes etiket efter EXP.
- Du skal bruge/infundere Hizentra hurtigst muligt efter åbning af blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte. Brug ikke Hizentra, hvis blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte er brudt eller beskadiget.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar blisterpakningen med den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hizentra indeholder:

- **Aktivt stof:** humant normalt immunglobulin. En ml indeholder 200 mg humant normalt immunglobulin, hvoraf mindst 98 % er immunglobulin type G (IgG). Den omtrentlige procentdel af IgG-subklasser er som følger:
IgG169 %
IgG226 %

IgG33 %

IgG42 %

Dette præparat indeholder antydninger af IgA (ikke mere end 50 mikrogram/ml).

- **Øvrige indholdsstoffer** (hjelpestoffer): L-prolin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Hizentra er en injektionsvæske til subkutan injektion (200 mg/ml). Farven kan svinge fra bleggul til lysebrun.

Hizentra fås i fyldte injektionssprøjter med 5, 10, 20 eller 50 ml. Hver fyldt injektionssprøjte er bakket i en blisterpakning, som indeholder en pakke med et iltabsorberende middel for at beskytte mod misfarvning. Bortskaf pakken med iltabsorberende stof.

Hizentra fås også i hætteglas med 5, 10, 20 og 50 ml.

Pakningsstørrelser

Pakninger med 1 (5, 10, 20, 50 ml) eller 10 (5, 10, 20 ml) fyldte injektionssprøjter.

Hizentra fås også i pakninger med 1, 10 eller 20 hætteglas.

Bemærk venligst, at pakningen ikke indeholder alkoholservietter, nåle og andet tilbehør eller udstyr.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg

Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Hizentra, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Polska

CSL Behring EIE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EIE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om Hizentra på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.
