

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju  
Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig)

Jedan ml sadrži:

Ljudski normalni imunoglobulin.....200 mg  
(čistoće: najmanje 98% imunoglobulina tipa G (IgG))

### Bočice

Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži: 1 g ljudskog normalnog imunoglobulina  
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži: 2 g ljudskog normalnog imunoglobulina  
Jedna bočica od 20 ml otopine sadrži: 4 g ljudskog normalnog imunoglobulina  
Jedna bočica od 50 ml otopine sadrži: 10 g ljudskog normalnog imunoglobulina

### Napunjene štrcaljke

Jedna napunjena štrcaljka s 5 ml otopine sadrži: 1 g ljudskog normalnog imunoglobulina  
Jedna napunjena štrcaljka s 10 ml otopine sadrži: 2 g ljudskog normalnog imunoglobulina  
Jedna napunjena štrcaljka s 20 ml otopine sadrži: 4 g ljudskog normalnog imunoglobulina

Distribucija IgG podvrste (približne vrijednosti):

IgG1 ..... 69%  
IgG2 ..... 26%  
IgG3 ..... 3%  
IgG4 ..... 2%

Maksimalna količina IgA je 50 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz plazme ljudskih donora.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Hizentra sadrži približno 250 mmol/l (raspon od: 210 do 290) L-prolina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za supkutanu injekciju.  
Otopina je bistra, blijedo žute ili svijetlo smeđe boje.  
Približna osmolalnost Hizentre iznosi 380 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

– Sindroma primarne imunodeficijencije s poremećajem stvaranja protutijela (vidjeti dio 4.4).

- Sekundarne imunodeficijencije (SID) u bolesnika s teškim ili rekurentnim infekcijama, u kojih antimikrobno liječenje nije bilo učinkovito te koji imaju ili dokazanu nemogućnost stvaranja specifičnih antitijela (PSAF)\* ili razinu IgG u serumu < 4 g/l.

\*PSAF (engl. *proven specific antibody failure*) = nemogućnost postizanja barem dvostrukog porasta titra IgG antitijela na cjepiva s polisaharidnim i polipeptidnim antigenima pneumokoka.

#### Imunomodulacijska terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina):

- Hizentra je indicirana u liječenju bolesnika s kroničnom upalnom demijelinizirajućom polineuropatijom (KUDP) kao terapija održavanja nakon stabilizacije sa i.v.Ig.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Doza i doziranje ovise o indikaciji.

Nadomjesnu terapiju treba započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencije/KUDP-a sa s.c.Ig.

### Doziranje

*Odrasli i djeca (0-18 godina)*

#### *Nadomjesna terapija*

Lijek se treba primjenjivati supkutanim putem.

U nadomjesnoj terapiji možda će biti potrebno individualiziranje doze za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru te najnižim razinama IgG-a u serumu. Sljedeći režimi doziranja preporučuju se kao smjernica.

Doznim režimom treba se postići najniža razina IgG (mjerena prije iduće infuzije) od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za populacijsku dob. Može biti potrebna udarna doza od najmanje 0,2 do 0,5 g/kg (1,0 - 2,5 ml/kg) tjelesne težine. To će se doziranje možda morati rasporediti na nekoliko dana. Nakon što je postignuto stanje dinamičke ravnoteže razina IgG, doze održavanja se daju u ponavljajućim intervalima dok se ne dostigne kumulativna mjesečna doza od 0,4 - 0,8 g/kg (2,0 - 4,0 ml/kg) tjelesne težine. Svaku pojedinačnu dozu možda će biti potrebno ubrizgati u različite dijelove tijela.

Najniže razine potrebno je mjeriti i ocijeniti u odnosu na klinički odgovor bolesnika. Ovisno o kliničkom odgovoru (npr. stopa infekcije), može se razmotriti prilagodba doze i/ili intervala doziranja na više najniže razine.

#### *Imunomodulacijska terapija kod KUDP-a*

Terapija s Hizentrom započinje 1 tjedan nakon posljednje i.v.Ig infuzije. Preporučena supkutana doza je 0,2 do 0,4 g/kg tjelesne težine po tjednu primijenjena jednom ili dvaput tijekom 1 ili 2 uzastopna dana. Početna supkutana doza može se izračunati na temelju prethodne i.v.Ig doze uz omjer 1: 1 (ali je potrebno izračunati tjednu dozu).

Primjer: doza 1 g/kg i.v.Ig koja se daje svakih 3 tjedna pretvorila bi se u tjednu dozu Hizentre od 0,33 g/kg.

Tjedna doza se može podijeliti na manje doze kako bi se primijenila u željenom broju primjena kroz tjedan. Za doziranje svaka dva tjedna udvostruči se tjedna doza Hizentre.

Doza će se možda morati prilagoditi kako bi se postigao željeni klinički odgovor. Individualni klinički odgovor bolesnika treba biti primarni razlog za prilagodbu doze. U slučaju kliničkog pogoršanja dozu se može povećati do preporučene maksimalne doze od 0,4 g/kg tjedno.

Hizentra terapija održavanja u KUDP-u nije proučavana dulje od 18 mjeseci. Za svakog se bolesnika zasebno odlučuje o trajanju bilo kojeg liječenja dulje od 18 mjeseci na temelju bolesnikovog odgovora

i dokazane potrebe za daljnjom terapijom.

Djelotvornost Hizentre nad placebom je dokazana nakon prebacivanja sa intravenski primjenjivanih imunoglobulina (i.v.Ig). Izravni usporedni podaci za Hizentru naspram i.v.Ig nisu dostupni. Vidjeti također dio 5.1.

#### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od onog u odraslih s obzirom na to da je doziranje za svaku pojedinu indikaciju dano u odnosu na tjelesnu težinu te je prilagođeno kliničkom ishodu u indikacijama nadomjesne terapije.

Hizentra je ocijenjena u 68 pedijatrijskih ispitanika sa sindromom primarne imunodeficiencije (PID) u dobi od 2 do < 12 godina i kod 57 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina. Nisu bile potrebne specifične pedijatrijske doze za postizanje željenih razina IgG u serumu. Hizentra nije ocijenjivana u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om koji su mlađi od 18 godina.

#### *Starije osobe*

Doza u starijih osoba ne smatra se različitom od one u ispitanika od 18 do 65 godina budući da se daje na temelju tjelesne težine te je prilagođena kliničkom ishodu gore navedenih uvjeta.

Hizentra je ocijenjena u kliničkim ispitivanjima kod 13 ispitanika s PID-om starijih od 65 godina i bez potrebe prilagodbe specifične doze za postizanje željene razine IgG u serumu.

Hizentra je ocijenjena u kliničkim ispitivanjima kod 61 ispitanika s KUDP-om u dobi od > 65 godina starosti i bez potrebe prilagodbe specifične doze za postizanje željenog kliničkog ishoda.

#### Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

#### Kućno liječenje

Supkutanu infuziju za kućno liječenje mora započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u vođenju bolesnika na kućnom liječenju. Zdravstveni radnik mora odabrati odgovarajući način infuzije (infuzija pomoću uređaja za infuziju ili infuzija ručnim potiskom štrcaljke) ovisno o bolesnikovom stanju i preferencijama. Odgovarajući uređaj za infuziju može se upotrebljavati za supkutanu primjenu imunoglobulina. Bolesnika ili njegovatelja mora se uputiti i educirati za uporabu uređaja za infuziju, vođenje dnevnika liječenja, prepoznavanje i mjere koje treba poduzeti u slučaju teških nuspojava.

Hizentra može biti infundirana na mjesta kao što su abdomen, bedro, nadlaktica i lateralna strana kuka. Istovremeno se može upotrijebiti više od jednog uređaja za infuziju. Količina lijeka koja se infundira na različita mjesta može se razlikovati. Kod dojenčadi i djece, mjesto infuzije može se mijenjati svakih 5-15 ml. Kod odraslih mogu se dati doze do 50 ml/mjestu. Nema ograničenja vezano uz broj mjesta primjene infuzije. Mjesta primjene infuzije trebaju biti međusobno udaljena najmanje 5 cm.

#### Brzina infuzije

Hizentra se može infundirati upotrebom:

- uređaja za infuziju, ili
- ručnim potiskom štrcaljke.

Preporučena početna brzina infuzije ovisi o individualnim potrebama bolesnika.

#### Infuzija pomoću uređaja za infuziju

Početna brzina infuzije ne smije prelaziti 20 ml/sat/mjestu.

Ako se dobro podnosi (vidjeti također dio 4.4), brzina infuzije postupno se može povećavati na 35 ml/sat/mjestu za sljedeće dvije infuzije. Nakon toga, ako bolesnik podnosi početne infuzije u punoj dozi po mjestu i maksimalnoj brzini, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti prema odluci bolesnika i na temelju procjene zdravstvenih radnika.

### Infuzija ručnim potiskivanjem štrcaljke

Preporučena početna brzina infuzije ne smije prelaziti 0.5 ml/min/mjestu (30 ml/sat/mjestu). Ukoliko se dobro podnosi (vidjeti također dio 4.4) brzina infuzije se može povećavati do 2.0 ml/min/mjestu (120 ml/sat/mjestu). Nakon toga, ako bolesnik dobro podnosi početne infuzije pri punoj dozi po mjestu i maksimalnoj brzini, povećanje brzine uzastopnih infuzija može se razmotriti prema odluci bolesnika i na temelju procjene zdravstvenih radnika.

Možda će biti potrebna igla veličine 24G ili većeg promjera (odnosno manji G broj (engl. „gauge“)) kako bi bolesnici mogli infundirati pri većim brzinama. Korištenje igle manjeg promjera (odnosno veći G broj) može otežati ručno potiskivanje lijeka Hizentra. Samo se jedno mjesto može infundirati po štrcaljki. Ako je potrebna dodatna štrcaljka lijeka Hizentra, treba koristiti novu sterilnu iglu i promijeniti mjesto infuzije.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s hiperprolinemijom tipa I ili II. Hizentra se ne smije dati intravaskularno.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Hizentra je namijenjena isključivo supkutanoj primjeni. U slučaju nehotične primjene Hizentre u krvnu žilu, bolesnici mogu pasti u šok.

Potrebno je pridržavati se preporučenih brzina infuzije navedenih u odjeljku 4.2. Bolesnike treba pažljivo pratiti i nadgledati kako bi se uočili eventualni simptomi tijekom razdoblja primjene infuzije.

Određene nuspojave mogu se pojaviti češće u bolesnika koji primaju ljudski normalni imunoglobulin po prvi put ili, u rijetkim slučajevima, kada se prelazi s jednog na drugi pripravak ljudskog normalnog imunoglobulina ili kada je liječenje zaustavljeno na više od osam tjedana.

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći osiguravanjem da bolesnici:

- nisu osjetljivi na ljudski normalni imunoglobulin, polaganim injiciranjem lijeka na početku liječenja (vidjeti dio 4.2);
- budu pažljivo promatrani u svrhu uočavanja eventualnih simptoma tijekom razdoblja primjene infuzije. Posebice bolesnike koji prije nisu liječeni ljudskim normalnim imunoglobulinom, bolesnike koji su prešli s drugih lijekova ili kada je prošao dugi interval od prethodne infuzije, trebaju biti promatrani tijekom prve infuzije i za vrijeme prvog sata nakon prve infuzije, a u svrhu otkrivanja mogućih nuspojava.

Sve ostale bolesnike treba nadgledati barem 20 minuta nakon primjene.

U slučaju sumnje na alergijsku ili anafilaktičku reakciju, potrebno je hitno prekinuti infuziju. U slučaju šoka, potrebno je primijeniti standardni medicinski postupak.

#### Preosjetljivost

Prave alergijske reakcije su rijetke. Mogu se osobito pojaviti u bolesnika s anti-IgA protutijelima, koje treba liječiti s posebnim oprezom. Bolesnike s anti-IgA protutijelima, kod kojih se supkutana terapija IgG pripravcima pokazala jedinim izborom liječenja, trebalo bi prebaciti na Hizentru samo pod strogim liječničkim nadzorom.

Rijetko, ljudski normalni imunoglobulin može izazvati pad krvnog tlaka s anafilaktičkom reakcijom, čak i u bolesnika koji su podnosili prethodno liječenje ljudskim normalnim imunoglobulinom.

### Tromboembolija

S upotrebom imunoglobulina povezuju se arterijski i venski tromboembolijski događaji uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Treba biti oprezan u bolesnika s postojećim faktorima rizika za trombotske događaje (poput uznapredovale dobi, hipertenzije, dijabetesa mellitusa i anamneze vaskularnih bolesti ili trombotskih epizoda, bolesnika sa stečenim ili naslijeđenim trombofilijama, bolesnici s produljenim razdobljima imobilizacije, bolesnika s teškom hipovolemijom, bolesnika s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

Bolesnike se treba upoznati s prvim simptomima tromboembolijskih događaja uključujući nedostatak zraka, bol i oticanje udova, žarišnim neurološkim deficitima i bol u prsištu i treba ih savjetovati da se odmah po pojavi simptoma obrate svom liječniku. Prije upotrebe imunoglobulina bolesnike se treba dostatno hidrirati.

### Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

S upotrebom i.v.Ig ili s.c.Ig zabilježena je pojava AMS-a. Sindrom obično počinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja imunoglobulinima. AMS obilježavaju slijedeći znakovi i simptomi: jaka glavobolja, ukočenost u vratu, omamljenost, vrućica, fotofobija, mučnina i povraćanje. U bolesnika koji pokazuju znakove i simptome AMS-a potrebno je provesti temeljite neurološke pretrage, uključujući i CSF ispitivanja, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa. Prekid liječenja imunoglobulinima može uzrokovati remisiju AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

### Informacije o sigurnosti s obzirom na prenosive agense

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje mogu nastati uslijed korištenja lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir donora, analizu pojedinačnih donacija i udružene plazme više donora ("pulovi") u svrhu otkrivanja specifičnih markera infekcija te provedbu učinkovitih koraka u proizvodnji za inaktivaciju /uklanjanje virusa. Unatoč tome, kod primjene lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa infektivnih bolesti ne može biti potpuno isključena. To se također odnosi na nepoznate viruse ili viruse u nastajanju te na druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitim za viruse s ovojnicom kao što su virus HIV-a, hepatitisa B i hepatitisa C te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Postoje potkrepljujuća klinička iskustva u svezi neprenosivosti hepatitisa A ili parvovirusa B19V putem imunoglobulina, a također se pretpostavlja da sadržaj protutijela čini važan doprinos virusnoj sigurnosti.

### Interferencija sa serološkim testiranjem

Nakon infuzije imunoglobulina, prolazni porast različitih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika može rezultirati pogrešnim tumačenjem pozitivnih nalaza serološkog testiranja.

Pasivni prijenos protutijela na antigene eritrocita, npr. A, B, D, može interferirati s nekim serološkim testovima na aloprotutijela eritrocita (npr. Coombsov test).

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici/štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

### Pedijatrijska populacija

Ista se upozorenja i mjere opreza odnose i na pedijatrijsku populaciju.

### Starije osobe

Ista se upozorenja i mjere opreza odnose i na starije osobe.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može umanjiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva, kao što su ona protiv morbila, rubele, parotitisa, i varicela u periodu od najmanje 6 tjedana i do 3 mjeseca. Nakon primjene ovog lijeka treba proći interval od 3 mjeseca prije cijepljenja živim atenuiranim virusnim cjepivom. U slučaju morbila, umanjena učinkovitost može potrajati i do godinu dana. Stoga je u bolesnika koji primaju cjepivo protiv morbila potrebno provjeriti status protutijela.

#### Pedijatrijska populacija

Jednake interakcije mogu se javiti i u pedijatrijskoj populaciji.

#### Starije osobe

Jednake interakcije mogu se javiti i u starijih osoba.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Podaci iz prospektivnih kliničkih ispitivanja o primjeni ljudskog normalnog imunoglobulina u trudnica su ograničeni. Stoga se Hizentra treba trudnicama davati s oprezom. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje na to da nema očekivanih štetnih učinaka na tijek trudnoće, ili na fetus i novorođenče.

Kontinuirano liječenje trudnica osigurava pasivan imunitet novorođenčetu.

#### Dojenje

Podaci iz prospektivnih kliničkih ispitivanja o primjeni ljudskog normalnog imunoglobulina u dojilja su ograničeni. Stoga se Hizentra treba dojiljama davati s oprezom. Međutim, kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje na to da nema očekivanih štetnih učinaka na novorođenčad.

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko i mogu pridonijeti prijenosu zaštitnih protutijela na novorođenče.

#### Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje na to da nema očekivanih štetnih učinaka na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Hizentra ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, kao npr. omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se jave nuspojave tijekom liječenja trebali bi čekati da se one povuku prije vožnje ili rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Povremeno se mogu pojaviti nuspojave kao što su zimica, glavobolja, vrućica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgiya, nizak krvni tlak i umjerena bol u donjem dijelu leđa.

U rijetkim slučajevima, normalni ljudski imunoglobulin može uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene lijeka.

Lokalne reakcije na mjestima primjene: oticanje, bolnost, crvenilo, otvrdnuće, lokalni osjećaj topline, svrbež, modrice i osip.

Za sigurnost s obzirom na prenosive agense, vidjeti dio 4.4.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave na liječenje Hizentrom prikupljene su iz 7 kliničkih ispitivanja faze III u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom (n = 231), iz 2 klinička ispitivanja faze IV u bolesnika s PID-om (n=74), iz 1 ispitivanja faze III (n=115) i 1 nastavka ispitivanja (n=82) u bolesnika s KUDP-om (ukupno N=502 bolesnika; 26 646 infuzija). Prijavljene nuspojave u ovim kliničkim ispitivanjima sažete su i kategorizirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (i preporučenim pojmovima) i učestalosti navedenoj u nastavku.

Učestalost po bolesniku ili po infuziji ocijenjena je prema sljedećim kriterijima: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ), vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ). Za spontane prijave nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet, učestalost je klasificirana kao nepoznato.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

### Učestalost nuspojava povezanih s Hizentrom dobivena iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, stopa prijave po bolesniku ili po infuziji.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave (MedDRA preporučeni pojam)	Učestalost nuspojava po bolesniku	Učestalost nuspojava po infuziji
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često	Rijetko
	Anafilaktička reakcija	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često	Manje često
	Omaglica, migrena	Često	Rijetko
	Tremor (uključujući psihomotoričku preosjetljivost)	Manje često	Rijetko
	Aseptički meningitis	Manje često	Vrlo rijetko
	Osjećaj pečenja	Nepoznato	Nepoznato
Srčani poremećaji	Tahikardija	Manje često	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Često	Rijetko
	Navale crvenila	Manje često	Rijetko
	Embolijski i trombotički događaji	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, bol u abdomenu	Često	Manje često
	Mučnina, povraćanje	Često	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Vrlo često	Manje često
	Svrbež, urtikarija	Često	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol, artralgiya	Često	Manje često
	Mišićni spazam, mišićna slabost	Manje često	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu infuzije	Vrlo često	Vrlo često
	Umor (uključujući malaksalost), pireksija	Često	Manje često
	Bol u prsištu, bolest nalik gripi, bol	Često	Rijetko
	Zimica (uključujući hipotermiju)	Manje često	Rijetko
	Ulkus na mjestu infuzije	Nepoznato	Nepoznato
Pretrage	Povišenje vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često	Rijetko



### Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima Hizentra je pokazala sličan ukupni sigurnosni profil kod pedijatrijskih i starijih bolesnika s PID-om.

Hizentra nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om koji su mlađi od 18 godina.

### Starije osobe

Iste nuspojave mogu se javiti i u starijih osoba. Informacije dostupne iz kliničkih ispitivanja pokazale su da nema razlike u sigurnosnom profilu bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina u odnosu na mlađe bolesnike.

Iskustvo s Hizentrom u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina nakon stavljanja lijeka u promet pokazuje ukupno sličan sigurnosni profil u ovoj dobnoj skupini kao i u mlađih bolesnika.

Molimo pogledajte dio 4.4 za detalje o faktorima rizika i preporukama za praćenje.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Posljedice predoziranja nisu poznate.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za ekstravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA01.

Ljudski normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela protiv infektivnih agensa.

Ljudski normalni imunoglobulin sadrži IgG protutijela prisutna u općoj populaciji. Obično se priprema od udružene plazme od najmanje 1000 donora. Njegova distribucija imunoglobulina podvrste G približno je proporcionalna onoj kod prirodne ljudske plazme.

### Mehanizam djelovanja

Kod imunodeficijencije odgovarajuće doze Hizentre mogu vratiti abnormalno nisku razinu protutijela imunoglobulina G u normalan raspon i time pomoći protiv infekcija.

Mehanizam djelovanja u indikacijama osim zamjenske terapije nije potpuno razjašnjen, ali uključuje imunomodulacijske efekte.

### PID

U europskom pivotalnom prospektivnom otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom, ukupno 51 ispitanik sa sindromom primarne imunodeficijencije u dobi između 3 i 60 godina bio je liječen Hizentrom do 41 tjedna. Srednja doza primijenjena svakog tjedna bila je 0,12 g/kg tjelesne težine (tt). Time su postignute održane najniže razine IgG sa srednjim koncentracijama od 7,99 do 8,25 g/l tijekom liječenja. Ispitanici su ukupno primili 1831 infuzije Hizentre tjedno.

U američkom prospektivno otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom, ukupno 49 ispitanika sa sindromom primarne imunodeficijencije u dobi između 5 i 72 godine bilo je liječeno Hizentrom do 15 mjeseci. Srednja doza primijenjena svakog tjedna bila je 0,23 g/kg tt. Time su

postignute održane najniže razine IgG sa srednjom koncentracijom od 12,53 g/l tijekom liječenja. Bolesnici su ukupno primili 2264 infuzije Hizentre tjedno. Nisu uočene ozbiljne bakterijske infekcije u ispitanika liječenih Hizentrom tijekom kliničkih ispitivanja.

Kako bi se procijenila sigurnost i podnošljivost većih brzina infuzije kod ručnog potiskivanja štrcaljke i primjene pomoću pumpe, 49 osoba s PID-om u dobi od 2 do 75 godina bilo je uključeno u nerandomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze IV s paralelnim skupinama, naziva HILO (engl. *Hizentra Label Optimization*) u sklopu kojeg su bili liječeni lijekom Hizentra najmanje 12 tjedana (11 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <18 godina, 35 odraslih bolesnika u dobi od 18 do 65 godina, te 3 gerijatrijska bolesnika u dobi >65 godina). U prvoj skupini bolesnika koji su primali lijek Hizentra tehnikom ručnog potiska (n = 16) primjenjivano je 2 do 7 infuzija tjedno s brzinama protoka od 30, 60 i 120 ml/sat/mjestu (vidjeti dio 4.2). U drugoj skupini bolesnika koja su primali lijek Hizentra pomoću pumpe (n = 18) primjenjivane su tjedne infuzije lijeka Hizentra s brzinom protoka od 25, 50, 75 i 100 ml/sat/mjestu. U trećoj skupini, volumeni infuzije od 25, 40 i 50 ml po mjestu dodatno su procijenjeni u primjeni pomoću pumpe kod tjednih doza Hizentre (n = 15). U sve tri skupine, svaki se infuzijski parametar koristio 4 tjedna, nakon čega su ispitanici koji su uspješno završili potreban minimalni broj valjanih infuzija mogli prijeći na sljedeći veći infuzijski parametar. Primarna mjera ishoda bio je postotak ispitanika s uspjehom pri višem infuzijskom parametaru.

Skupina	Infuzijski parametar i stopa ispitanika s uspjehom (%)			
	30 ml/sat/mjestu	60 ml/sat/mjestu	120 ml/sat/mjestu	-
1. brzine protoka kod ručnog potiskivanja štrcaljke	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. brzine protoka kod primjene pumpom	25 ml/sat/mjestu	50 ml/sat/mjestu	75 ml/sat/mjestu	100 ml/sat/mjestu
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. volumeni kod primjene pumpom	25 ml/mjestu	40 ml/mjestu	50 ml/mjestu	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Ispitanik s uspjehom: u skupini s primjenom pumpe je to ispitanik koji je obavio  $\geq 3$  valjane infuzije od 4 predviđene za infuzijski parametar; u skupini s ručnim potiskom to je ispitanik koji je obavio  $\geq 60\%$  valjanih infuzija za infuzijski parametar. Infuzija se smatra valjanom ako je postignuto  $\geq 95\%$  planiranog protoka/volumena po  $\geq 1$  mjestu infuzije.

Sveukupno, broj infuzija bez ozbiljnih lokalnih reakcija naspram ukupnom broju infuzija (podnošljivost) bio je  $\geq 0,98$  u svim skupinama za sve infuzijske parametre. Nisu primijećene klinički značajne razlike u najnižim koncentracijama IgG-a u serumu između početne vrijednosti prvog dana i na kraju ispitivanja kod svih ispitanika.

### KUDP

Sigurnost, djelotvornost i podnošljivost Hizentre u bolesnika s KUDP-om procijenjena je u multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] ispitivanju faze III, s paralelnim skupinama. U ispitivanju su 172 odrasle osobe s definitivnim ili vjerojatnim KUDP-om, koje su prethodno liječene i reagirale na i.v.Ig, randomizirane u skupine liječene Hizentrom od 0,2 g/kg tt tjedno, 0,4 g/kg tt tjedno ili placebo skupinu, te praćene sljedećih 24 tjedna. Srednja vrijednost trajanja izloženosti bila je 118,9 dana za Hizentra skupinu liječenu s 0,2 g/kg tt i 129 dana za 0,4 g/kg tt (maksimalna izloženost do 167 odnosno 166 dana u svakoj grupi). Ispitanici su uglavnom paralelno koristili 4 infuzijska mjesta (do 8 mjesta paralelno). Ukupno 57 ispitanika dobilo je 1514 infuzija u skupini koja je primala placebo, 57 je primilo 2007 infuzija u Hizentra skupini liječenoj s 0,2 g/kg tt i 58 ispitanika primilo je 2218 infuzija u Hizentra skupini liječenoj s 0,4 g/kg (ukupno 5739 infuzija).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je postotak ispitanika koji su imali relaps KUDP-a (definiran

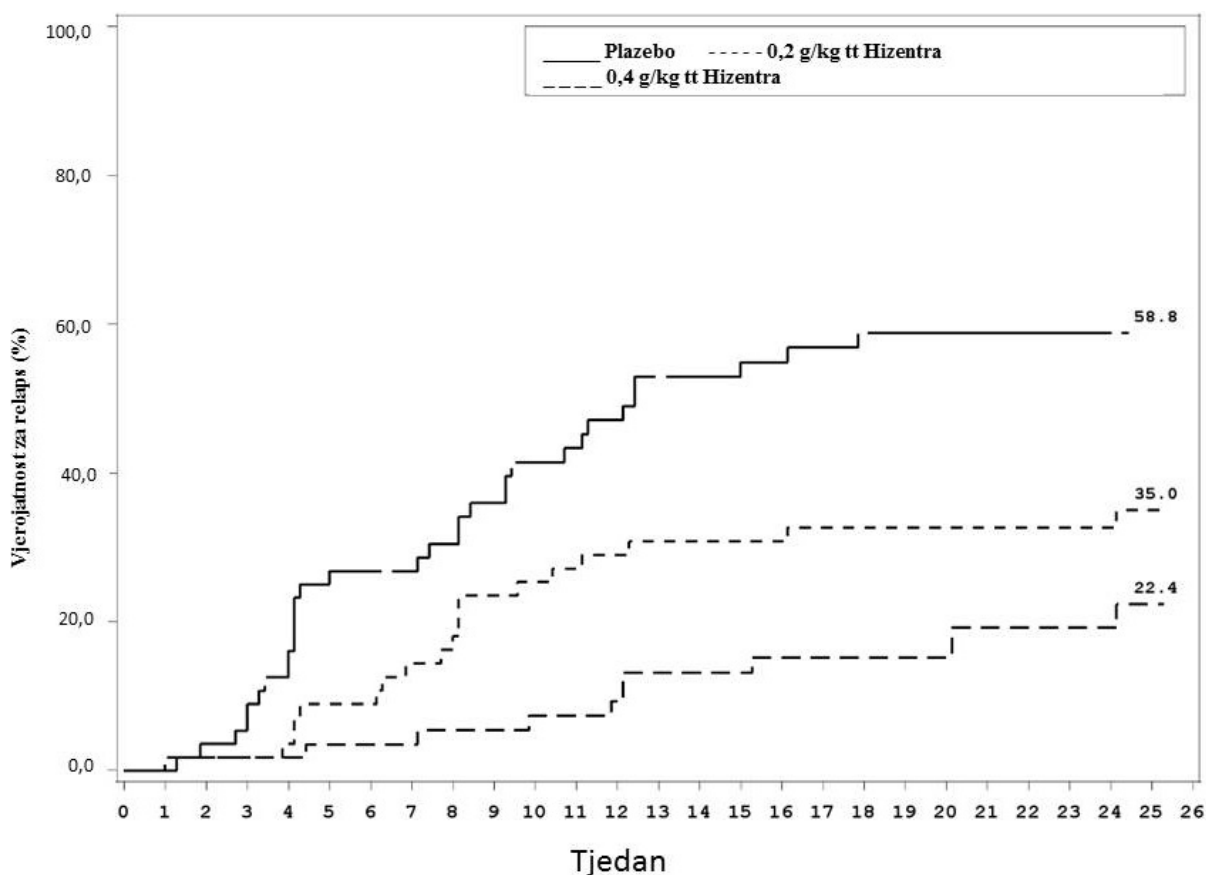
kao  $\geq 1$  bod povišen rezultat prilagođenog INCAT (engl. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) skora u odnosu na početnu vrijednost) ili koji su povučeni iz bilo kojeg drugog razloga u razdoblju liječenja Hizentrom.

Obje ispitivane doze Hizentre pokazale su superiornost nad placebo u primarnoj mjeri ishoda. Statistički značajni manji postotak ispitanika liječenih Hizentrom, 32,8% u skupini na 0,4 g/kg tt i 38,6% u skupini na 0,2 g/kg tt, imao je KUDP relaps ili je povučen iz drugih razloga u usporedbi s 63,2% ispitanika s placebo (p < 0,001 odnosno p = 0,007). Kada se razmatra samo relaps, stope relapsa KUDP-a bile su 19,0% za ispitanike liječene Hizentrom u dozi od 0,4 g/kg tt i 33,3% za dozu od 0,2 g/kg tt u usporedbi s 56,1% za placebo (p < 0,001 odnosno p = 0,012). Prema tome, tijekom razdoblja liječenja do 24 tjedna Hizentra je spriječila relaps u 81% ispitanika u skupini na 0,4 g/kg tt i 67% ispitanika na 0,2 g/kg tt, dok u placebo skupini 44% ispitanika nije imalo relaps.

Ocijenjeno je vrijeme do relapsa KUDP-a (Slika 1), dok su odgovarajuće vjerojatnosti za relaps KUDP-a na temelju Kaplan-Meierovih procjena bile: 58,8% za placebo; 35,0% za Hizentru 0,2 g/kg tt; 22,4% za Hizentru 0,4 g/kg po tt. Omjeri hazarda (95% CI) za nižu dozu i višu dozu u usporedbi s placebo bili su 0,48 (0,27; 0,85) odnosno 0,25 (0,12; 0,49).

Razlika između skupine na Hizentri 0,2 g/kg tt i skupine na 0,4 g/kg tt nije dosegla statističku značajnost.

Slika 1. Kaplan-Meierov dijagram vremena do relapsa KUDP-a



U rezultatima djelotvornosti (INCAT skor, srednja snaga hvata i MRC (engl. *Medical Research Council sum score*) združeni skor), ispitanici u obje Hizentra dozne skupine ostali su stabilni dok su ispitanici u placebo skupini imali pogoršanje. Ispitanici u skupini s visokom dozom Hizentre ostali su stabilni prema centilnom skor na ljestvici R-ODS (engl. *Rasch-built Overall Disability Scale*). Ispitanici u obje Hizentra dozne skupine ostali su stabilni u elektrofiziološkim parametrima.

U fazi III, multicentričnog, otvorenog nastavka ispitivanja u trajanju od 48 tjedana upisano je 82 bolesnika s KUDP-om iz PATH ispitivanja. Nastavak ispitivanja istraživao je sigurnost dugotrajne

primjene i djelotvornost terapije održavanja Hizentre u dvije tjedne doze od 0,2 g/kg i 0,4 g/kg tt. Zbog dizajna ispitivanja, isti ispitanik je mogao primiti obje doze tijekom ispitivanja; 72 ispitanika primilo je doze od 0,4 g/kg i 73 ispitanika primilo je doze od 0,2 g/kg tijekom perioda procjene djelotvornosti. Srednja vrijednost perioda procjene djelotvornosti bila je 125,8 dana (raspon: 1-330) kod 0,2 g/kg i 196,1 dana (raspon: 1-330) u skupini 0,4 g/kg tt. Bolesnici koji su završili pivotalno PATH ispitivanje bez relapsa na dozu od 0,4 g/kg tt i početno su primili ovu dozu u nastavku ispitivanja, imali su relaps stopu od 5,6% (1/18 bolesnika). Svi bolesnici koji su primili 0,4 g/kg tt u nastavku PATH ispitivanja, njih 9,7% (7/72 bolesnika) je imalo relaps. Bolesnici koji su završili PATH ispitivanje bez relapsa na dozi od 0,2 g/kg tt i početno su primili ovu dozu u nastavku ispitivanja imali su relaps stopu od 50% (3/6 bolesnika). Svi bolesnici koji su primili 0,2 g/kg tt u nastavku ispitivanja, njih 47,9% (35/73 bolesnika) je imalo relaps. Bolesnici sa sniženim titrom, u nastavku ispitivanja, koji su završili PATH ispitivanje na bilo kojoj dozi od 0,4 g/kg do 0,2 g/kg tt doze kod 67,9% ispitanika (19/28 bolesnika) je bilo bez pojave relapsa; svih 9 relapsa oporavili su se unutar 4 tjedna nakon liječenja dozom od 0,4 g/kg tt. Snaga prihvata, rezultat MRC zbroja i R-ODS centilni rezultat ostala je stabilna u usporedbi s početnom vrijednošću za pacijente koji nikada nisu imali relaps u nastavku ispitivanja.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost Hizentre utvrđene su kod pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do 18 godina. Hizentra je procjenjena kod 68 pedijatrijska ispitanika s PID-om u dobi od 2 do < 12 godina starosti i kod 57 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina starosti. Nisu zapažene razlike profila u farmakokinetici, sigurnosti i djelotvornosti u usporedbi s odraslim ispitanicima. Za dostizanje željene razine IgG u serumu nije bilo potrebno posebno prilagođavanje pedijatrijske doze. U ispitivanju nisu uočene razlike u farmakodinamičkim svojstvima između odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PID-om. Hizentra nije ispitana u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om mlađih od 18 godina.

### Starije osobe

Nisu uočene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između PID ispitanika > 65 godina i PID ispitanika u dobi od 18 do 65 godina starosti. U kliničkim ispitivanjima Hizentra je ispitivana kod 13 ispitanika s PID-om >65 godina.

Nisu uočene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između KUDP ispitanika > 65 godina i KUDP ispitanika u dobi od 18 do 65 godina starosti. U kliničkim ispitivanjima sa KUDP ispitanicima, 61 ispitanik sa > 65 godina liječen je s Hizentrom.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija i distribucija*

Nakon supkutane primjene Hizentre, vršne razine u serumu postignute su nakon približno 2 dana.

### *Eliminacija*

IgG i IgG-kompleksi se razgrađuju u stanicama retikuloendotelnog sustava.

### PID

U fazi III kliničkog ispitivanja lijeka Hizentra (n = 46), održane najniže razine (medijan 8,1 g/l) u ispitanika postignute su u razdoblju od 29 tjedana tijekom primanja tjedne doze s medijanom 0,06 do 0,24 g/kg tt.

Simulacije prema empirijskim modelima populacijske farmakokinetike su ukazivale na to da se usporedive razine izloženosti IgG ( $AUC_{0-14\text{dana}}$ ,  $C_{\min 14\text{dana}}$ ) mogu dobiti ako se Hizentra primjenjuje supkutano svaka dva tjedna koristeći dvostruku tjednu dozu tijekom terapije održavanja. Ove simulacije, nadalje su ukazivale na to kako se usporedive najniže razine IgG u serumu mogu postići kad se tjedna doza održavanja lijeka Hizentra primjenjuje u proporcionalnim količinama češće od jedanput tjedno (npr., 2 puta tjedno, 3 puta tjedno, 5 puta tjedno ili dnevno).

Simulacija 2-3 propuštene dnevne doze rezultirala je medijanom smanjenja razine IgG u serumu od  $\leq 4\%$  u usporedbi s dosljednim dnevnim doziranjem. Nadoknadom propuštenih doza nakon što je dnevno doziranje ponovno uspostavljeno, medijan profila koncentracije ponovno je dosegnut u roku od 2 do 3 dana. Međutim, ako propuštene doze nisu bile nadoknađene nakon što je doziranje ponovno uspostavljeno, trebalo je proći do 5-6 tjedana kako bi se najniže razine IgG-a vratile u stanje dinamičke ravnoteže.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između odraslih i pedijatrijskih PID bolesnika u ispitivanju.

#### Starije osobe

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između PID ispitanika > 65 godina i ispitanika u dobi od 18 do 65 godina starosti.

#### KUDP

U PATH ispitivanju, ispitanici (n=172) su imali održane najniže razine lijeka tijekom razdoblja od 24 tjedna kod primanja tjednih doza od 0,2 g/kg tt, odnosno 0,4 g/kg tt. Srednja vrijednost najniže koncentracije (SD) IgG nakon liječenja Hizentrom u skupini na 0,4 g/kg tt bila je 20,4 (3,24) g/l i 15,4 (3,06) g/l u skupini na 0,2 g/kg tt. Simulacije s populacijskim farmakokinetičkim modelima u ispitivanju PATH upućuju na to da je usporediva izloženost IgG-u ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-14 \text{ dana}}$ ,  $C_{min}$ , 14 dana) postignuta kada se dvostruka tjedna doza Hizentre primjenjuje svaka dva tjedna kod KUDP ispitanika. Ove simulacije nadalje sugeriraju da se usporediva izloženost IgG-u sukladno postiže kada je tjedna doza održavanja Hizentre podijeljena u nekoliko češćih doza (2 do 7 puta tjedno) u bolesnika s KUDP-om.

#### Pedijatrijska populacija

Hizentra nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih bolesnika sa KUDP-om koji su mlađi od 18 godina.

#### Starije osobe

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između KUDP ispitanika > 65 godina i ispitanika u dobi od 18 do 65 godina.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Imunoglobulini su normalni sastavni dio ljudskog tijela. L-prolin je fiziološka, neesencijalna aminokiselina.

Sigurnost Hizentre procijenjena je u nekoliko pretkliničkih ispitivanja, s posebnim osvrtom na pomoćnu tvar L-prolin. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-prolin  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije  
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

Nakon što se bočica ili napunjena štrcaljka u blisteru otvore, otopinu treba primijeniti odmah.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu ili napunjenu štrcaljku u blisteru čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Bočice

5, 10 ili 20 ml otopine u bočici (staklo tip I) i 50 ml otopine u bočici (staklo tip II), s čepom (halobutil), kapičom (aluminijski navoj) i *flip off* poklopcem (plastika).

Pakiranja od 1, 10 ili 20 bočica:

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

10 g / 50 ml

#### Napunjene štrcaljke

5, 10 ili 20 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (cikloolefin kopolimer (COC)) u blisteru s pakiranjem koje apsorbira kisik.

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki:

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

Pakiranje ne sadrži jastučice od vate natopljene alkoholom, igle i ostali potrošni materijal ili opremu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Hizentra je dostupna kao otopina spremna za primjenu u jednokratnim bočicama ili jednokratnim napunjenim štrcaljkama. Budući da otopina ne sadrži konzervans, Hizentra se treba upotrijebiti/ubrizgati što je prije moguće nakon otvaranja bočice ili napunjene štrcaljke u blisteru.

Prije uporabe lijek treba doseći sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Otopina treba biti bistra i blijedo žute ili svijetlo smeđe boje.

Otopine koje su mutne ili sadrže taloge ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek, otpadni materijal i pakiranje koje apsorbira kisik potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Bočice

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

### Napunjene štrcaljke

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.  
Datum prve obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI  
I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
CH-3000 Bern 22  
Švicarska

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA (bočica)

#### 1. NAZIV LIJEKA

Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju  
ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig)

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži:

Ljudski normalni imunoglobulin..... 200 mg

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

IgA .....  $\leq 50$  mikrograma

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-prolin, polisorbitat 80, voda za injekcije.  
Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

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

Bočica(e)



#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne injicirati u krvnu žilu.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 ° C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA (napunjena štrcaljka)****1. NAZIV LIJEKA**

Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju u napunjenoj štrcaljki  
ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml sadrži:

Ljudski normalni imunoglobulin 200 mg

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

IgA .....  $\leq 50$  mikrograma

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-prolin, polisorbat 80, voda za injekcije.  
Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Napunjena(e) štrcaljka(e)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.



**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne injicirati u krvnu žilu.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 ° C.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku u blisteru čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml napunjena štrcaljka  
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml napunjenih štrcaljki  
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml napunjena štrcaljka  
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml napunjenih štrcaljki  
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml napunjena štrcaljka  
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml napunjenih štrcaljki

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Hizentra

1 g  
2 g  
4 g

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju  
ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig)  
Samo za supkutanu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

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

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju u napunjenoj štrcaljki  
ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig)  
Samo za supkutanu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

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

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig = supkutani imunoglobulin)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Hizentra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru
3. Kako primjenjivati Hizentru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hizentru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Hizentra i za što se koristi

##### Što je Hizentra

Hizentra pripada skupini lijekova koji se nazivaju ljudskim normalnim imunoglobulinima. Imunoglobulini su također poznati kao protutijela, to su proteini krvi koji pomažu Vašem organizmu u borbi protiv infekcija.

##### Kako Hizentra djeluje

Hizentra sadrži imunoglobuline koji su pripremljeni od krvi zdravih ljudi. Imunoglobuline stvara ljudski imunološki sustav. Oni pomažu Vašem tijelu u borbi s infekcijama uzrokovanim bakterijama i virusima ili održavaju ravnotežu u Vašem imunološkom sustavu (u daljnjem tekstu imunomodulacija). Lijek djeluje na isti način kao i imunoglobulini prirodno prisutni u Vašoj krvi.

##### Za što se Hizentra koristi

###### *Nadomjesna terapija*

Hizentra se koristi za podizanje abnormalno niske razine imunoglobulina u krvi na normalnu razinu (nadomjesna terapija). Lijek se koristi u odraslih i djece (0-18 godina) u sljedećim situacijama:

1. Liječenje bolesnika koji su rođeni sa smanjenom sposobnošću ili nemogućnost stvaranja imunoglobulina (primarne imunodeficijencije). Ovo uključuje stanja kao što su:
  - niska razina imunoglobulina (hipogamaglobulinemija) ili nedostatak imunoglobulina (agamaglobulinemija) u krvi
  - kombinacija niske razine imunoglobulina, čestih infekcija i nemogućnosti stvaranja dovoljne količine protutijela nakon cijepljenja (zajednička varijabla imunodeficijencije)
  - kombinacija niske razine ili nedostatka imunoglobulina i nedostatka ili nefunkcionalnih stanica imunološkog sustava (teška kombinirana imunodeficijencija)
  - nedostatak određenih podvrsta imunoglobulina G koji uzrokuje opetovane infekcije.
2. Liječenje bolesnika s niskim ili nefunkcionalnim razinama imunoglobulina u stečenim stanjima (sekundarna imunodeficijencija) koji imaju teške ili opetovane infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava koji je posljedica drugih stanja ili liječenja.

### *Imunomodulacijska terapija u bolesnika sa KUDP-om*

Hizentra se također koristi u bolesnika sa kroničnom upalnom demijelinizirajućom polineuropatijom (KUDP) koja je oblik autoimune bolesti. Značajka KUDP-a je kronična upala perifernih živaca koja uzrokuje slabost mišića i/ili utrnulost uglavnom nogu i ruku. Smatra se da obrana tijela svojim napadom potiče takve upale, a imunoglobulini prisutni u Hizentri pomažu u zaštiti živaca kako ne bi bili napadnuti (imunomodulacijska terapija).

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru**

**Nemojte** primjeniti infuziju Hizentre:

- ▶ ako ste alergični na ljudski imunoglobulin, polisorbat 80 ili L-prolin.
  - ➔ Molimo obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika u slučaju ranijeg nepodnošenja bilo kojeg od navedenih sastojaka
- ▶ ako patite od hiperprolinemije (genetski poremećaj koji uzrokuje visoke razine aminokiseline prolina u krvi).
- ▶ u krvne žile.

### **Upozorenja i mjere opreza**

- ➔ Obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku prije nego primijenite Hizentru.

Možda ste alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline ne znajući to. Ipak, prave alergijske reakcije su rijetke. Do alergijskih reakcija može doći čak i ako ste već primali i dobro podnosili ljudske imunoglobuline. Do njih osobito može doći u slučaju ako nemate dovoljno imunoglobulina tipa A (IgA) u krvi (nedostatak IgA).

- ➔ Ako imate nedostatak imunoglobulina tipa A (IgA), o tome obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika prije liječenja. Hizentra sadrži ostatke količine IgA koje bi mogle prouzročiti alergijsku reakciju.

U tim rijetkim slučajevima, mogu se pojaviti alergijske reakcije kao što su nagli pad krvnog tlaka ili šok (vidjeti također dio 4 "Moguće nuspojave").

- ➔ Ako primijetite takve reakcije tijekom infuzije Hizentre, odmah prekinite infuziju i obratite se svom liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu.
- ➔ Obavijestite svog liječnika ako imate anamnezu bolesti srca ili krvnih žila ili krvnih ugrušaka, ako imate gustu krv ili ako ste već neko vrijeme nepokretni. To može povećati Vaš rizik za krvne ugruške nakon uzimanja lijeka Hizentra. Također recite svim liječniku koje lijekove uzimate, jer neki lijekovi, poput onih koji sadrže hormon estrogen (na primjer, pilule za kontracepciju), mogu kod Vas povećati rizik za stvaranje krvnih ugrušaka. Ako osjetite znakove ili simptome kao što su nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, bol i oticanje udova, slabost ili obamrlost na jednoj strani tijela nakon uzimanja lijeka Hizentra, odmah obavijestite svog liječnika.
- ➔ Obratite se svom liječniku ako primijetite slijedeće znakove i simptome: jaka glavobolja, ukočenost u vratu, omamljenost, vrućica, fotofobija, mučnina i povraćanje nakon uzimanja lijeka Hizentra. Vaš će liječnik odlučiti jesu li potrebne daljnje pretrage i treba li prekinuti uzimanje lijeka Hizentra.

### **Vaš zdravstveni radnik će izbjeći potencijalne komplikacije tako što će osigurati:**

- ▶ da niste osjetljivi na ljudski normalni imunoglobulin.  
Lijek se u početku mora primjenjivati sporom infuzijom. Potrebno je strogo se pridržavati preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 3 "Kako primjenjivati Hizentru".
- ▶ pažljivo praćenje bilo kakvih simptoma tijekom razdoblja primjene infuzije, osobito ako:
  - primete ljudski normalni imunoglobulin po prvi puta
  - ste na terapiju prešli s drugog lijeka
  - je prošlo dulje razdoblje (više od osam tjedana) od prethodne infuzije.

U tim slučajevima, preporučuje se da Vas se pomno nadzire tijekom prve infuzije i najmanje 1 sat nakon nje.

Ako se gore navedeno ne odnosi na Vas, preporučuje se da Vas se nadgleda najmanje 20 minuta nakon primjene lijeka.

### **Drugi lijekovi i Hizentra**

- ➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ➔ Ne smijete miješati druge lijekove s Hizentrom.
- ➔ Prije cijepljenja o uzimanju Hizentre obavijestite liječnika koji će Vas cijepiti. Ovaj lijek može umanjiti učinak nekih živih virusnih cjepiva, kao što su ona za ospice, rubelu, zaušnjake i vodene kozice. Stoga će nakon primitka Hizentre možda biti potrebno pričekati do 3 mjeseca prije primitka živog oslabljenog cjepiva. U slučaju ospica, smanjeni učinak može potrajati i do godinu dana.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- ➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako ste trudni, namjeravate zatrudnjeti ili dojite. Vaš liječnik će odlučiti smijete li primiti Hizentru za vrijeme trudnoće ili dok dojite.

Klinička ispitivanja o primjeni Hizentre u trudnica nisu provedena. Ipak, lijekovi koji sadrže imunoglobuline korišteni su godinama u liječenju trudnica ili dojilja te se nisu uočili štetni učinci na tijek trudnoće ili na dijete.

Ako primate Hizentru u vrijeme dojenja, imunoglobulini iz ovog lijeka također će se naći u majčinom mlijeku. Na taj način i Vaša beba može biti zaštićena od određenih infekcija.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Bolesnici mogu primijetiti učinke, kao što su vrtoglavica ili mučnina, tijekom liječenja s Hizentrom koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako se to dogodi, ne biste trebali voziti ili upravljati strojevima dok ti učinci ne prođu.

### **Hizentra sadrži prolin**

Ne smijete primiti Hizentru ako patite od hiperprolinemije (vidjeti također dio 2 "Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru"). Molimo obavijestite o tome svog liječnika prije nego što započnete liječenje.

### **Druge važne informacije o Hizentri**

#### Testiranja krvi

Nakon primanja Hizentre, vrijednosti rezultata nekih krvnih pretraga (seroloških testova) mogu biti umanjene na određeno vrijeme.

- ➔ Obavijestite svog liječnika da se liječite Hizentrom prije bilo kakvih krvnih pretraga.

#### Informacije o sadržaju Hizentre

Hizentra je dobivena od plazme ljudske krvi (plazma je tekući dio krvi). Kod dobivanja lijekova od ljudske krvi ili plazme, provode se određene mjere predostrožnosti koje sprječavaju prijenos infekcija na bolesnike. One uključuju:

- pažljiv odabir krvi i plazme donora kako bi oni s potencijalnom mogućnošću prijenosa infekcije bili isključeni, *te*
- ispitivanje svake donacije i uzoraka udružene plazme više donora kako bi se uočili potencijalni znakovi virusa/infekcija.

Proizvođači tih lijekova također provode korake prilikom obrade krvi ili plazme, a koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč tim mjerama, kod primjene lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa infekcije ne može biti potpuno isključena. To se također odnosi na nepoznate viruse ili viruse u nastajanju te na druge vrste infekcija.



Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV, virus AIDS-a), virus hepatitisa B i hepatitisa C (upala jetre), te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

- ➔ Snažno se preporučuje da svaki put kada primite dozu Hizentre zabilježite ime i broj serije lijeka kako biste pratili koje serije lijeka koristite. (vidjeti dio 3 "Kako primjenjivati Hizentru").

### **Hizentra sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrija po bočici/štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Hizentru**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Doza**

Vaš liječnik će izračunati točnu dozu za Vas uzimajući u obzir težinu i odgovor na liječenje.

Doza ili interval između doza se ne smije mijenjati bez savjetovanja s liječnikom.

Ako mislite da biste Hizentru trebali primiti češće ili rjeđe, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako mislite da ste propustili dozu, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

### *Nadomjesna terapija*

Vaš liječnik će odrediti je li Vam potrebna udarna doza (za odrasle i djecu) od najmanje 1 do 2,5 ml/kg tjelesne težine podijeljena u nekoliko dana. Nakon toga, doza održavanja se može primijeniti u ponavljajućim intervalima, od jedanput dnevno do jedanput svaka dva tjedna, dok se ne dostigne kumulativna mjesečna doza od oko 2-4 ml/kg tjelesne težine. Zdravstveni radnik može prilagoditi dozu temeljem Vašeg odgovora na liječenje.

### *Imunomodulacijska terapija*

Vaš liječnik će započeti terapiju s Hizentrom 1 tjedan poslije Vaše zadnje intravenske infuzije imunoglobulina. Hizentra se primjenjuje pod kožu (supkutano) s tjednom dozom od 1,0 do 2,0 ml/kg tjelesne težine. Vaš liječnik će odrediti Vašu tjednu dozu Hizentre. Tjedna doza održavanja može biti podijeljena na manje doze koje se primjenjuju u željenom rasporedu primjena tijekom tjedna. Za doziranje svaka dva tjedna, Vaš liječnik će udvostručiti tjednu dozu Hizentre. Vaš liječnik će prilagoditi dozu u skladu s Vašim odgovorom na liječenje.

### **Način i put primjene**

U slučaju kućnog liječenja, liječenje će započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencije/KUDP-a sa s.c.Ig i u vođenju bolesnika na kućnom liječenju.

Bit ćete upućeni i educirani za:

- tehnike aseptične infuzije
- vođenje dnevnika liječenja, i
- mjere koje treba poduzeti u slučaju teških nuspojava.

### **Mjesto infuzije**

- Hizentru smijete primijeniti samo pod kožu (supkutano).
- Hizentru možete primijeniti infuzijom na mjesta kao što su trbuh, bedro, nadlaktica i bočna strana kuka. Ako se primjenjuju velike doze (>50 ml), pokušajte ih rasporediti na više mjesta.
- Možete primijeniti infuzije u neograničen broj mjesta istovremeno. Mjesta primjene infuzije trebaju biti udaljena najmanje 5 cm.
- U slučaju primjene infuzije pomoću uređaja za infuziju (npr. pumpom za infuziju), istovremeno može biti primijenjeno više uređaja za infuziju.

- U slučaju primjene infuzije ručnim potiskivanjem štrcaljke, može se koristiti samo jedno mjesto infuzije po štrcaljki. Ako trebate primijeniti dodatnu štrcaljku lijeka Hizentra morate upotrijebiti novu sterilnu iglu za injekciju i promijeniti mjesto infuzije.
- Volumen koji se daje infuzijom na određeno mjesto može biti različit.

### Brzina(e) infuzije

Vaš liječnik će odrediti prikladnu tehniku infuzije i brzinu infuzije za Vas uzimajući u obzir vašu pojedinačnu dozu, učestalost doziranja i podnošljivost lijeka.

#### Infuzija pomoću pumpe za infuziju:

Preporučena početna brzina infuzije je do 20 ml/sat/mjestu. U slučaju dobrog podnošenja, brzina infuzije postupno se može povećati na 35 ml/sat/mjestu za dvije sljedeće infuzije. Nakon toga, brzina infuzije se može dalje povećati u skladu s Vašom podnošljivošću.

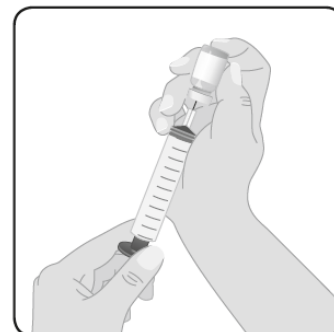
#### Infuzija ručnim potiskivanjem štrcaljke:

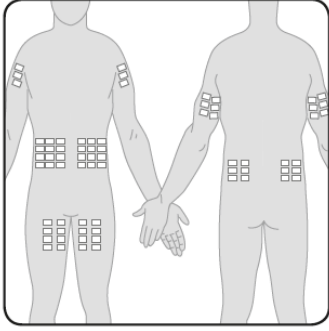

Preporučena početna brzina infuzije je do 0,5 ml/min/mjestu (30 ml/sat/mjestu). Ako se dobro podnosi, možete povećati brzinu infuzije do 2,0 ml/min/mjestu (120 ml/sat/mjestu) za sljedeće infuzije.

Nakon toga, brzina infuzije se može dalje povećavati u skladu s Vašom podnošljivošću.

### Upute za upotrebu

Slijedite korake u nastavku i koristite aseptičke tehnike prilikom primjene Hizentre.	
1	<b>Čista površina</b> Temeljito očistite stol ili drugu ravnu površinu upotrebom antiseptičke maramice.
2	<b>Postavite pribor na radnu površinu</b> Postavite Hizentru i ostali pribor i opremu koji su potrebni za infuziju na čistu, ravnu površinu.
3	<b>Temeljito operite i osušite ruke</b>
4	<b>Pregledajte bočice</b> Prije primjene Hizentre, otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje, kao i rok valjanosti. Nemojte upotrebljavati otopine koje su mutne ili sadrže čestice. Nemojte upotrebljavati otopine koje su bile smrznute. Upotrebljavajte otopinu koja je na sobnoj ili tjelesnoj temperaturi. Čim otvorite bočicu, odmah upotrijebite otopinu.
5	<b>Priprema Hizentre za infuziju</b>  <i>Očistite čep bočice</i> – Uklonite zaštitni čep s bočice kako biste vidjeli središnji dio gumenog čepa. Očistite čep s alkoholnom maramicom ili antiseptikom i ostavite da se osuši.  <i>Prebacite Hizentru u štrcaljku za infuziju</i> – Pričvrstite napravu za prijenos ili iglu na sterilnu štrcaljku, primjenom aseptičke tehnike. Ako upotrebljavate napravu za prijenos (ventilirani šiljak), slijedite upute koje je propisao proizvođač naprave. Ako upotrebljavate iglu, povucite klip kako bi u štrcaljku ušao zrak koji odgovara količini Hizentre koju treba povući. Nakon toga, umetnite iglu u središnji dio čepa bočice i, kako biste izbjegli pjenjenje, u bočicu ubrizgajte zrak u prostor iznad tekućine (ne u tekućinu). Konačno, povucite željenu količinu Hizentre. Ako upotrebljavate nekoliko bočica kako biste postigli željenu dozu, ponovite ovaj korak.
6	<b>Priprema cijevi</b> Pričvrstite cijev za primjenu ili set s iglom na štrcaljku. Potisnite otopinu u cijev kako biste uklonili sav preostali zrak.



7	<p><b>Priprema mjesta za infuziju</b>  <b>Odaberite mjesto(a) za infuziju</b> – Broj i lokacija mjesta za infuziju ovise o volumenu ukupne doze. Sva mjesta za infuziju bi trebala biti međusobno udaljena najmanje 5 cm. Istovremeno možete koristiti neograničeni broj mjesta.</p> <p><b>Očistite mjesto(a) za infuziju</b> upotrebom antiseptika predviđenih za čišćenje kože. Prije nego nastavite, ostavite da se svako mjesto osuši.</p>	
8	<p><b>Umetnite iglu</b>  Uхватите кожу између 2 прста и уметните иглу у поткожно ткиво.</p> <p><b>Pričvrstite iglu za kožu</b> – Ako je potrebno, upotrijebite gazu i traku ili prozirnu oblogu kako se igla ne bi pomicala.</p>	
9	<p><b>Infuzija Hizentre</b>  Započnite s infuzijom.  Ako upotrebljavate pumpu za infuziju, slijedite upute proizvođača.</p>	
10	<p><b>Evidencija infuzije</b>  Zabilježite sljedeće podatke u svoj dnevnik liječenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• datum primjene,</li> <li>• broj serije lijeka, i</li> <li>• volumen primjenjen infuzijom, protok, broj i lokaciju mjesta primjene infuzije.</li> </ul>	
11	<p><b>Čišćenje</b>  Nakon primjene, sav neiskorišteni lijek i sav pribor korišten prilikom primjene potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.</p>	

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

#### **Ako primijenite više Hizentre nego što ste trebali**

Ako mislite da ste primili previše Hizentre, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Hizentru**

Ako ste propustili dozu, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

- ▶ U izoliranim slučajevima, možete biti alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline te je moguća pojava alergijske reakcije, kao što su nagli pad krvnog tlaka ili šok (npr. ošamućenost, omaglica, nesvjestica prilikom ustajanja, hladnoća u šakama i stopalima, abnormalni otkucaji srca ili bol u prsnoj koži, zamagljen vid).

- ▶ U izoliranim slučajevima, možete osjetiti bol i/ili oticanje ruke ili noge s toplinom na zahvaćenom području, promjena boje ruke ili noge, neobjašnjivi nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili nelagoda koja se pogoršava dubokim disanjem, neobjašnjiv ubrzani puls, obamrlost ili slabost na jednoj strani tijela, iznenadna smetenost, ili poteškoće u govoru i razumijevanju mogu biti znakovi za krvni ugrušak.
  - ▶ U izoliranim slučajevima, možete imati jaku glavobolju s mučninom, povraćanje, ukočen vrat, vrućica i osjetljivost na svjetlost mogu biti znakovi AMS-a (sindrom aseptičnog meningitisa), koji je privremena reverzibilna neinfektivna upala membrane koja okružuju mozak i leđnu moždinu.
- ➔ Ako primijetite takve reakcije tijekom infuzije Hizentre, odmah prekinite infuziju i otiđite u najbližu bolnicu.

Pogledajte i dio 2. ove upute o riziku od alergijskih reakcija, krvnih ugrušaka i AMS-a.

Nuspojave primijećene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima navedene su slijedom od najčešćih prema najrjeđim. Nuspojave primijećene nakon stavljanja lijeka u promet su nepoznate učestalosti:

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika):

- Glavobolja
- Osip
- Reakcije na mjestu infuzije

Sljedeće nuspojave su **česte** (javljaju se u 1 do 10 na 100 bolesnika):

- Omaglica
- Migrena
- Povišen krvni tlak (hipertenzija)
- Proljev
- Bol u trbuhu
- Mučnina
- Povraćanje
- Svrbež (pruritus)
- Koprivnjača (urtikarija)
- Bol povezana s mišićima i kostima (mišićno-kostana bol)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Vrućica
- Umor, uključujući opće loše osjećanje (malaksalost)
- Bol u prsnom košu
- Simptomi nalik gripi
- Bol

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (javljaju se u 1 do 10 na 1000 bolesnika):

- Preosjetljivost
- Nevoljno tresenje u jednom ili više dijelova tijela (tremor, uključujući psihomotornu hiperaktivnost)
- Brzi otkucaji srca (tahikardija)
- Navale crvenila
- Mišićni spazam
- Mišićna slabost
- Zimica, uključujući nisku tjelesnu temperaturu
- Odstupanja u rezultatima krvnih nalaza mogu ukazivati na oštećenje jetrene i bubrežne funkcije

U izoliranim slučajevima mogu se javiti čirevi na mjestu infuzije ili osjećaj žarenja.

- ➔ Spora primjena infuzije Hizentre može smanjiti pojavu nuspojava.

Do nuspojava poput ovih može doći čak i ako ste već primali ljudski imunoglobulin te ga dobro podnosili.

Proučite dio 2 “Što morate znati prije nego počnete primati Hizentru” za dodatne pojedinosti o okolnostima koje povećavaju rizik od nuspojava.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Hizentru**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici na bočici nakon oznake „Rok valjanosti“.
- Budući da otopina ne sadrži konzervans, mora se upotrijebiti/infundirati u najkraćem mogućem roku nakon otvaranja bočice.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25° C.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog zdravstvenog radnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Hizentra sadrži**

- **Djelatna tvar** je ljudski normalni imunoglobulin. Jedan ml otopine sadrži 200 mg ljudskog normalnog imunoglobulina, od kojih najmanje 98% imunoglobulina tipa G (IgG). Približan postotak IgG podvrste je kako slijedi:  
IgG1.....69%  
IgG2.....26%  
IgG3.....3%  
IgG4.....2%  
Ovaj lijek sadrži količine IgA u tragovima (ne više od 50 mikrograma/ml).
- **Drugi sastojci** (pomoćne tvari) su L-prolin, polisorbit 80 i voda za injekcije.

### **Kako Hizentra izgleda i sadržaj pakiranja**

Hizentra je otopina za supkutanu injekciju (200 mg/ml). Boja može varirati od blijedo žute do svijetlo smeđe.

Hizentra je dostupna u bočicama od 5, 10, 20 ili 50 ml.

Hizentra je također dostupna u napunjenim štrcaljkama od 5, 10 i 20 ml.

### **Veličina pakiranja**

Pakiranja od 1, 10 ili 20 bočica.

Hizentra je također dostupna u pakiranjima od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Pakiranje ne sadrži jastučice od vate natopljene alkoholom, igle i ostali potrošni pribor ili opremu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

**CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

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

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Hizentra 200 mg/ml otopina za supkutanu injekciju u napunjenoj štrcaljki ljudski normalni imunoglobulin (s.c.Ig = supkutani imunoglobulin)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Hizentra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru
3. Kako primjenjivati Hizentru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hizentru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Hizentra i za što se koristi

##### Što je Hizentra

Hizentra pripada skupini lijekova koji se nazivaju ljudskim normalnim imunoglobulinima. Imunoglobulini su također poznati kao protutijela, to su proteini krvi koji pomažu Vašem organizmu u borbi protiv infekcija.

##### Kako Hizentra djeluje

Hizentra sadrži imunoglobuline koji su pripremljeni od krvi zdravih ljudi. Imunoglobuline stvara ljudski imunološki sustav. Oni pomažu Vašem tijelu u borbi s infekcijama uzrokovanim bakterijama i virusima ili održavaju ravnotežu u Vašem imunološkom sustavu (u daljenjem tekstu imunomodulacija). Lijek djeluje na isti način kao i imunoglobulini prirodno prisutni u Vašoj krvi.

##### Za što se Hizentra koristi

Nadomjesna terapija

Hizentra se koristi za podizanje abnormalno niske razine imunoglobulina u krvi na normalnu razinu (nadomjesna terapija). Lijek se koristi u odraslih i djece (0-18 godina) u sljedećim situacijama:

1. Liječenje bolesnika koji su rođeni sa smanjenom sposobnošću ili nemogućnost stvaranja imunoglobulina (primarne imunodeficijencije). Ovo uključuje stanja kao što su:
  - niska razina imunoglobulina (hipogamaglobulinemija) ili nedostatak imunoglobulina (agamaglobulinemija) u krvi
  - kombinacija niske razine imunoglobulina, čestih infekcija i nemogućnosti stvaranja dovoljne količine protutijela nakon cijepljenja (zajednička varijabla imunodeficijencije)
  - kombinacija niske razine ili nedostatka imunoglobulina i nedostatka ili nefunkcionalnih stanica imunološkog sustava (teška kombinirana imunodeficijencija)
  - nedostatak određenih podvrsta imunoglobulina G koji uzrokuje opetovane infekcije.



2. Liječenje bolesnika s niskim ili nefunkcionalnim razinama imunoglobulina u stečenim stanjima (sekundarna imunodeficijencija) koji imaju teške ili opetovane infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava koji je posljedica drugih stanja ili liječenja.

#### *Imunomodulacijska terapija u bolesnika sa KUDP-om*

Hizentra se također koristi u bolesnika sa kroničnom upalnom demijelinizirajućom polineuropatijom (KUDP) koja je oblik autoimune bolesti. Značajka KUDP-a je kronična upala perifernih živaca koja uzrokuje slabost mišića i/ili utrnulost uglavnom nogu i ruku. Smatra se da obrana tijela svojim napadom potiče takve upale, a imunoglobulini prisutni u Hizentri pomažu u zaštiti živaca kako ne bi bili napadnuti (imunomodulacijska terapija).

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru

**Nemojte** primjeniti infuziju Hizentre:

- ▶ ako ste alergični na ljudski imunoglobulin, polisorbit 80 ili L-prolin.
  - ➔ Molimo obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika u slučaju ranijeg nepodnošenja bilo kojeg od navedenih sastojaka
- ▶ ako patite od hiperprolinemije (genetski poremećaj koji uzrokuje visoke razine aminokiseline prolina u krvi).
- ▶ u krvne žile.

### **Upozorenja i mjere opreza**

- ➔ Obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku prije nego primijenite Hizentru.

Možda ste alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline ne znajući to. Ipak, prave alergijske reakcije su rijetke. Do alergijskih reakcija može doći čak i ako ste već primali i dobro podnosili ljudske imunoglobuline. Do njih osobito može doći u slučaju ako nemate dovoljno imunoglobulina tipa A (IgA) u krvi (nedostatak IgA).

- ➔ Ako imate nedostatak imunoglobulina tipa A (IgA), o tome obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika prije liječenja. Hizentra sadržava ostatke količine IgA koje bi mogle prouzročiti alergijsku reakciju.

U tim rijetkim slučajevima, mogu se pojaviti alergijske reakcije kao što su nagli pad krvnog tlaka ili šok (vidjeti također dio 4 "Moguće nuspojave").

- ➔ Ako primijetite takve reakcije tijekom infuzije Hizentre, odmah prekinite infuziju i obratite se svom liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu.
- ➔ Obavijestite svog liječnika ako imate anamnezu bolesti srca ili krvnih žila ili krvnih ugrušaka, ako imate gustu krv ili ako ste već neko vrijeme nepokretni. To može povećati Vaš rizik za krvne ugruške nakon uzimanja lijeka Hizentra. Također recite svim liječniku koje lijekove uzimate, jer neki lijekovi, poput onih koji sadrže hormon estrogen (na primjer, pilule za kontracepciju), mogu kod Vas povećati rizik za stvaranje krvnih ugrušaka. Ako osjetite znakove ili simptome kao što su nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, bol i oticanje udova, slabost ili obamrlost na jednoj strani tijela nakon uzimanja lijeka Hizentra, odmah obavijestite svog liječnika.
- ➔ Obratite se svom liječniku ako primijetite sljedeće znakove i simptome: jaka glavobolja, ukočenost u vratu, omamljenost, vrućica, fotofobija, mučnina i povraćanje nakon uzimanja lijeka Hizentra. Vaš će liječnik odlučiti jesu li potrebne daljnje pretrage i treba li prekinuti uzimanje lijeka Hizentra.

### **Vaš zdravstveni radnik će izbjeći potencijalne komplikacije tako što će osigurati:**

- ▶ da niste osjetljivi na ljudski normalni imunoglobulin.  
Lijek se u početku mora primjenjivati sporom infuzijom. Potrebno je strogo se pridržavati preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 3 "Kako primjenjivati Hizentru".
- ▶ pažljivo praćenje bilo kakvih simptoma tijekom razdoblja primjene infuzije, osobito ako:

- primete ljudski normalni imunoglobulin po prvi puta
- ste na terapiju prešli s drugog lijeka
- je prošlo dulje razdoblje (više od osam tjedana) od prethodne infuzije.

U tim slučajevima, preporučuje se da Vas se pomno nadzire tijekom prve infuzije i najmanje 1 sat nakon nje.

Ako se gore navedeno ne odnosi na Vas, preporučuje se da Vas se nadgleda najmanje 20 minuta nakon primjene lijeka.

### **Drugi lijekovi i Hizentra**

- ➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ➔ Ne smijete miješati druge lijekove s Hizentrom.
- ➔ Prije cijepljenja o uzimanju Hizentre obavijestite liječnika koji će Vas cijepiti. Ovaj lijek može umanjiti učinak nekih živih virusnih cjepiva, kao što su ona za ospice, rubelu, zaušnjake i vodene kozice. Stoga će nakon primitka Hizentre možda biti potrebno pričekati do 3 mjeseca prije primitka živog oslabljenog cjepiva. U slučaju ospica, smanjeni učinak može potrajati i do godinu dana.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- ➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako ste trudni, namjeravate zatrudnjeti ili dojite. Vaš liječnik će odlučiti smijete li primiti Hizentru za vrijeme trudnoće ili dok dojite.

Klinička ispitivanja o primjeni Hizentre u trudnica nisu provedena. Ipak, lijekovi koji sadrže imunoglobuline korišteni su godinama u liječenju trudnica ili dojilja te se nisu uočili štetni učinci na tijek trudnoće ili na dijete.

Ako primete Hizentru u vrijeme dojenja, imunoglobulini iz ovog lijeka također će se naći u majčinom mlijeku. Na taj način i Vaša beba može biti zaštićena od određenih infekcija.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Bolesnici mogu primjetiti učinke, kao što su vrtoglavica ili mučnina, tijekom liječenja s Hizentrom koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako se to dogodi, ne biste trebali voziti ili upravljati strojevima dok ti učinci ne prođu.

### **Hizentra sadrži prolin**

Ne smijete primiti Hizentru ako patite od hiperprolinemije (vidjeti također dio 2 "Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Hizentru"). Molimo obavijestite o tome svog liječnika prije nego što započnete liječenje.

### **Druge važne informacije o Hizentri**

#### Testiranja krvi

Nakon primanja Hizentre, vrijednosti rezultata nekih krvnih pretraga (seroloških testova) mogu biti umanjene na određeno vrijeme.

- ➔ Obavijestite svog liječnika da se liječite Hizentrom prije bilo kakvih krvnih pretraga.

#### Informacije o sadržaju Hizentre

Hizentra je dobivena od plazme ljudske krvi (plazma je tekući dio krvi). Kod dobivanja lijekova od ljudske krvi ili plazme, provode se određene mjere predostrožnosti koje sprječavaju prijenos infekcija na bolesnike. One uključuju:

- pažljiv odabir krvi i plazme donora kako bi oni s potencijalnom mogućnošću prijenosa infekcije bili isključeni, te
- ispitivanje svake donacije i uzoraka udružene plazme više donora kako bi se uočili potencijalni znakovi virusa/infekcija.

Proizvođači tih lijekova također provode korake prilikom obrade krvi ili plazme, a koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč tim mjerama, kod primjene lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili

plazme, mogućnost prijenosa infekcije ne može biti potpuno isključena. To se također odnosi na nepoznate viruse ili viruse u nastajanju te na druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV, virus AIDS-a), virus hepatitisa B i hepatitisa C (upala jetre), te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

- ➔ Snažno se preporučuje da svaki put kada primite dozu Hizentre zabilježite ime i broj serije lijeka kako biste pratili koje serije lijeka koristite. (vidjeti dio 3 "Kako primjenjivati Hizentru").

### **Hizentra sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrija po bočici/štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Hizentru**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Doza**

Vaš liječnik će izračunati točnu dozu za Vas uzimajući u obzir težinu i odgovor na liječenje. Doza ili interval između doza se ne smije mjenjati bez savjetovanja s liječnikom. Ako mislite da biste Hizentru trebali primiti češće ili rjeđe, porazgovarajte sa svojim liječnikom. Ako mislite da ste propustili dozu, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

### *Nadomjesna terapija*

Vaš liječnik će odrediti je li Vam potrebna udarna doza (za odrasle i djecu) od najmanje 1 do 2,5 ml/kg tjelesne težine podijeljena u nekoliko dana. Nakon toga, doza održavanja se može primijeniti u ponavljajućim intervalima, od jedanput dnevno do jedanput svaka dva tjedna, dok se ne dostigne kumulativna mjesečna doza od oko 2-4 ml/kg tjelesne težine. Zdravstveni radnik može prilagoditi dozu temeljem Vašeg odgovora na liječenje.

### *Imunomodulacijska terapija*

Vaš liječnik će započeti terapiju s Hizentrom 1 tjedan poslije Vaše zadnje intravenske infuzije imunoglobulina. Hizentra se primjenjuje pod kožu (supkutano) s tjednom dozom od 1,0 do 2,0 ml/kg tjelesne težine. Vaš liječnik će odrediti Vašu tjednu dozu Hizentre. Tjedna doza održavanja može biti podijeljena na manje doze koje se primjenjuju u željenom rasporedu primjena tijekom tjedna. Za doziranje svaka dva tjedna, Vaš liječnik će udvostručiti tjednu dozu Hizentre. Vaš liječnik će prilagoditi dozu u skladu s Vašim odgovorom na liječenje.

### **Način i put primjene**

U slučaju kućnog liječenja, liječenje će započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencije/KUDP-a sa s.c.Ig i u vođenju bolesnika na kućnom liječenju.

Bit ćete upućeni i educirani za:

- tehnike aseptične infuzije
- vođenje dnevnika liječenja, i
- mjere koje treba poduzeti u slučaju teških nuspojava.

### **Mjesto infuzije**

- Hizentru smijete primijeniti samo pod kožu (supkutano).
- Hizentru možete primijeniti infuzijom na mjesta kao što su trbuh, bedro, nadlaktica i bočna strana kuka. Ako se primjenjuju velike doze (>50 ml), pokušajte ih rasporediti na više mjesta.
- Možete primijeniti infuzije u neograničen broj mjesta istovremeno. Mjesta primjene infuzije

trebaju biti udaljena najmanje 5 cm.

- U slučaju primjene infuzije pomoću uređaja za infuziju (npr. pumpom za infuziju), istovremeno može biti primijenjeno više uređaja za infuziju.
- U slučaju primjene infuzije ručnim potiskivanjem štrcaljke, može se koristiti samo jedno mjesto infuzije po štrcaljki. Ako trebate primijeniti dodatnu štrcaljku lijeka Hizentra morate upotrijebiti novu sterilnu iglu za injekciju i promijeniti mjesto infuzije.
- Volumen koji se daje infuzijom na određeno mjesto može biti različit.

### Brzina(e) infuzije

Vaš liječnik će odrediti prikladnu tehniku infuzije i brzinu infuzije za Vas uzimajući u obzir vašu pojedinačnu dozu, učestalost doziranja i podnošljivost lijeka.

#### Infuzija pomoću pumpe za infuziju:

Preporučena početna brzina infuzije je do 20 ml/sat/mjestu. U slučaju dobrog podnošenja, brzina infuzije postupno se može povećati na 35 ml/sat/mjestu za dvije sljedeće infuzije. Nakon toga, brzina infuzije se može dalje povećati u skladu s Vašom podnošljivošću.

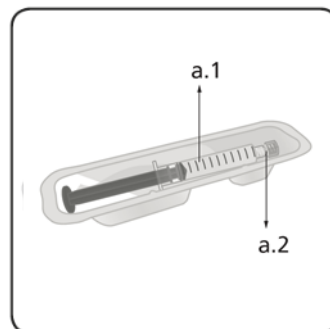
#### Infuzija ručnim potiskivanjem štrcaljke:

Preporučena početna brzina infuzije je do 0,5 ml/min/mjestu (30 ml/sat/mjestu). Ako se dobro podnosi, možete povećati brzinu infuzije do 2,0 ml/min/mjestu (120 ml/sat/mjestu) za sljedeće infuzije.


Nakon toga, brzina infuzije se može dalje povećavati u skladu s Vašom podnošljivošću.

### Upute za upotrebu

Slijedite korake u nastavku i koristite aseptičke tehnike prilikom primjene Hizentre.	
<b>1</b>	<b>Čista površina</b> Temeljito očistite stol ili drugu ravnu površinu upotrebom antiseptičke maramice.
<b>2</b>	<b>Postavite pribor na radnu površinu</b> Postavite Hizentru i ostali pribor i opremu koji su potrebni za infuziju na čistu, ravnu površinu.
<b>3</b>	<b>Temeljito operite i osušite ruke</b>
<b>4</b>	<b>Pregledajte napunjene štrcaljke u blisteru</b> Prije primjene Hizentre, otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje, kao i rok valjanosti. Nemojte upotrebljavati otopine koje su mutne ili sadrže čestice. Nemojte upotrebljavati otopine koje su bile smrznute. Upotrebljavajte otopinu koja je na sobnoj ili tjelesnoj temperaturi. Čim otvorite napunjenu štrcaljku u blisteru, odmah upotrijebite otopinu. Molimo da zbrinete pakiranje koje apsorbira kisik (koje se nalazi ispod štrcaljke).
<b>5</b>	<b>Priprema Hizentre za infuziju</b> Napunjene štrcaljke od 5 ml, 10 ml i od 20 ml isporučuju se spremne za uporabu. Napunjene štrcaljke od 5 ml i 10 ml (a.1) su potpuno sastavljene.  Prije uporabe napunjene štrcaljke od 20 ml (b.1), navijte potisni klip (b.3) na čep napunjene štrcaljke s unutarnjim navojem (b.4).  Sve napunjene štrcaljke imaju na vrhu standardni luer lock priključak s navojem (a.2 i b.2) koji stvara nepropusno brtvilo.  Ako upotrebljavate pumpu za štrcaljku, napunjene štrcaljke s Hizentrom mogu se postaviti direktno na pumpu za štrcaljke ako veličina štrcaljke odgovara zahtjevima pumpe.



	<p>Ako se napunjena štrcaljka može postaviti direktno na pumpu, onda prijeđite na točku broj 6.</p> <p>Ukoliko Hizentra napunjena štrcaljka veličinom ne odgovara zahtjevima pumpe, onda se sadržaj napunjene štrcaljke može prebaciti u drugu štrcaljku veličine koja odgovara pumpi.</p>	
<p><b>6</b></p>	<p><b>Priprema cijevi</b>  Pričvrstite cijev za primjenu ili set s iglom na štrcaljku. Potisnite otopinu u cijev kako biste uklonili sav preostali zrak.</p>	
<p><b>7</b></p>	<p><b>Priprema mjesta za infuziju</b>  <b>Odaberite mjesto(a) za infuziju</b> – Broj i lokacija mjesta za injiciranje ovise o volumenu ukupne doze. Sva mjesta za injiciranje bi trebala biti međusobno udaljena najmanje 5 cm. Istovremeno možete koristiti neograničeni broj mjesta.</p> <p><b>Očistite mjesto(a) za infuziju</b> upotrebom antiseptika predviđenih za čišćenje kože. Prije nego nastavite, ostavite da se svako mjesto osuši.</p>	

8	<p><b>Umetnite iglu</b> Uхватите кожу између 2 прста и уметните иглу у поткожно ткиво.</p> <p><b>Pričvrstite iglu za kožu</b> – Ако је потребно, употребите газу и траку или прозирну облогу како се игла не би помичала.</p>	
9	<p><b>Infuzija Hizentre</b> Započnite s infuzijom. Ако употребљавате пумпу за инфузију, сlijедите упуте произвођача.</p>	
10	<p><b>Evidencija infuzije</b> Zabilježite sljedeće podatke u svoj dnevnik liječenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• datum primjene,</li> <li>• broj serije lijeka, i</li> <li>• volumen primjenjen infuzijom, protok, broj i lokaciju mjesta – primjene infuzije.</li> </ul>	
11	<p><b>Čišćenje</b> Nakon primjene, sav neiskorišteni lijek i sav pribor korišten prilikom primjene uključujući i pakiranje koje apsorbira kisik potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.</p>	

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

#### **Ako primijenite više Hizentre nego što ste trebali**

Ako mislite da ste primili previše Hizentre, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Hizentru**

Ako ste propustili dozu, razgovarajte sa svojim liječnikom što je prije moguće.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

- ▶ U izoliranim slučajevim, možete biti alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline te je moguća pojava alergijske reakcije, kao što su nagli pad krvnog tlaka ili šok (npr. ošamućenost, omaglica, nesvjestica prilikom ustajanja, hladnoća u šakama i stopalima, abnormalni otkucaji srca ili bol u prsnoj koži, zamagljen vid).
  - ▶ U izoliranim slučajevima, možete osjetiti bol i/ili oticanje ruke ili noge s toplinom na zahvaćenom području, promjena boje ruke ili noge, neobjašnjivi nedostatak zraka, bol u prsnoj koži ili nelagoda koja se pogoršava dubokim disanjem, neobjašnjiv ubrzani puls, obamrlost ili slabost na jednoj strani tijela, iznenadna smetenost, ili poteškoće u govoru i razumijevanju mogu biti znakovi za krvni ugrušak.
  - ▶ U izoliranim slučajevima, možete imati jaku glavobolju s mučninom, povraćanje, ukočen vrat, vrućica i osjetljivost na svjetlost mogu biti znakovi AMS-a (sindrom aseptičnog meningitisa), koji je privremena reverzibilna neinfektivna upala membrane koja okružuju mozak i leđnu moždinu.
- ➔ Ako primijetite takve reakcije tijekom infuzije Hizentre, odmah prekinite infuziju i otiđite u najbližu bolnicu.  
Pogledajte i dio 2. ove upute o riziku od alergijskih reakcija, krvnih ugrušaka i AMS-a.

Nuspojave primijećene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima navedene su slijedom od najčešćih prema najrjeđim. Nuspojave primijećene nakon stavljanja lijeka u promet su nepoznate učestalosti:

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika):

- Glavobolja
- Osip
- Reakcije na mjestu infuzije

Sljedeće nuspojave su **česte** (javljaju se u 1 do 10 na 100 bolesnika):

- Omaglica
- Migrena
- Povišen krvni tlak (hipertenzija)
- Proljev
- Bol u trbuhu
- Mučnina
- Povraćanje
- Svrbež (pruritus)
- Koprivnjača (urtikarija)
- Bol povezana s mišićima i kostima (mišićno-kostana bol)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Vrućica
- Uumor, uključujući opće loše osjećanje (malaksalost)
- Bol u prsnom košu
- Simptomi nalik gripi
- Bol

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (javljaju se u 1 do 10 na 1000 bolesnika):

- Preosjetljivost
- Nevoljno tresenje u jednom ili više dijelova tijela (tremor, uključujući psihomotornu hiperaktivnost)
- Brzi otkucaji srca (tahikardija)
- Navala crvenila
- Mišićni spazam
- Mišićna slabost
- Zimica, uključujući nisku tjelesnu temperaturu
- Odstupanja u rezultatima krvnih nalaza mogu ukazivati na oštećenje jetrene i bubrežne funkcije

U izoliranim slučajevima mogu se javiti čirevi na mjestima infuzije ili osjećaj žarenja.

➔ Spora primjena infuzije Hizentre može smanjiti pojavu nuspojava.

Do nuspojava poput ovih može doći čak i ako ste već primali ljudski imunoglobulin te ga dobro podnosili.

Proučite dio 2 “Što morate znati prije nego počnete primati Hizentru” za dodatne pojedinosti o okolnostima koje povećavaju rizik od nuspojava.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Hizentru

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici na napunjenoj štrcaljki nakon oznake „Rok valjanosti“.
- Budući da otopina ne sadrži konzervans, mora se upotrijebiti/infundirati u najkraćem mogućem roku nakon otvaranja napunjene štrcaljke u blisteru.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25° C.
- Ne zamrzavati.
- Čuvati napunjenu štrcaljku u blisteru u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog zdravstvenog radnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Hizentra sadrži

- **Djelatna tvar** je ljudski normalni imunoglobulin. Jedan ml otopine sadrži 200 mg ljudskog normalnog imunoglobulina, od kojih najmanje 98% imunoglobulina tipa G (IgG). Približan postotak IgG podvrste je kako slijedi:  
IgG1.....69%  
IgG2.....26%  
IgG3.....3%  
IgG4.....2%  
Ovaj lijek sadrži količine IgA u tragovima (ne više od 50 mikrograma/ml).

- **Drugi sastojci** (pomoćne tvari) su L-prolin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

### Kako Hizentra izgleda i sadržaj pakiranja

Hizentra je otopina za supkutanu injekciju (200 mg/ml). Boja može varirati od blijedo žute do svijetlo smeđe.

Hizentra je dostupna u napunjenim štrcaljkama od 5, 10 ili 20 ml. Jedna napunjena štrcaljka je pakirana u blister koji sadrži pakiranje koje apsorbira kisik i štiti lijek od promjene boje. Molimo da zbrinete pakiranje koje apsorbira kisik.

Hizentra je također dostupna u bočicama od 5, 10, 20 i 50 ml.

### Veličina pakiranja

Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki.

Hizentra je također dostupna u pakiranjima od 1, 10 ili 20 bočica.

Pakiranje ne sadrži jastučice od vate natopljene alkoholom, igle i ostali potrošni pribor ili opremu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

**CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

МагнаФарм България  
Тел: +359 2 810 3949

**Česká republika**

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

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36 1 213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Polska**

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

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Κύπρος**  
CSL Behring EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Latvija**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**  
CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.