

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hizentra 200 mg/mL soluzione per iniezione sottocutanea

Hizentra 200 mg/mL soluzione per iniezione sottocutanea in siringa pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (SCIg).

1 mL contiene:

Immunoglobulina umana normale200 mg
(purezza: almeno 98% è immunoglobulina di tipo G (IgG))

Flaconcino

Ogni flaconcino da 5 mL di soluzione contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 10 mL di soluzione contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 20 mL di soluzione contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale

Ogni flaconcino da 50 mL di soluzione contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Siringhe pre-riempite

Ogni siringa pre-riempita da 5 mL di soluzione contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale

Ogni siringa pre-riempita da 10 mL di soluzione contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale

Ogni siringa pre-riempita da 20 mL di soluzione contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG169%

IgG226%

IgG33%

IgG42%

Il contenuto massimo in IgA è 50 microgrammi/mL.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetti noti

Hizentra contiene approssimativamente 250 mmol/L (intervallo: 210 -290) di L-prolina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione sottocutanea.

La soluzione è limpida, di colore giallo pallido o marrone chiaro.

Hizentra possiede un'osmolalità di circa 380 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).

- Sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace e con comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)* o livelli di IgG nel siero < di 4g/L.

*PSFA = incapacità di aumentare di almeno 2 volte il titolo anticorpale di IgG in risposta agli antigeni polisaccaridici e polipeptidici dei vaccini pneumococcici.

Terapia immunomodulante in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni):

- Hizentra è indicato per il trattamento di pazienti affetti da polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio e il regime posologico dipendono dall'indicazione.

La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'immunodeficienza/CIDP con SCIG.

Posologia

Adulti e bambini (0 - 18 anni)

Terapia sostitutiva

Il medicinale deve essere somministrato per via sottocutanea.

Durante la terapia sostitutiva può rendersi necessario personalizzare la dose per ciascun paziente, in base alla risposta clinica e ai livelli sierici minimi di IgG. I regimi posologici riportati di seguito possono considerarsi una linea guida.

Il regime posologico deve determinare il raggiungimento di un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 6 g/L, o entro il normale intervallo di riferimento per l'età della popolazione. Può essere richiesta una dose di carico di almeno 0,2 - 0,5 g/kg (da 1,0 a 2,5 mL/kg) di peso corporeo, che può essere necessario suddividere in vari giorni. Dopo il raggiungimento di livelli stabili di IgG, somministrare le dosi di mantenimento a intervalli ripetuti, per raggiungere una dose mensile cumulativa dell'ordine di 0,4 - 0,8 g/kg (da 2,0 a 4,0 mL/kg) di peso corporeo. Può essere necessario iniettare ogni singola dose in siti anatomici differenti.

Si devono determinare e valutare i livelli minimi, unitamente alla risposta clinica del paziente. A seconda della risposta clinica (es., il tasso di infezione), può essere preso in considerazione un adattamento della dose e/o dell'intervallo tra una somministrazione e l'altra, allo scopo di raggiungere livelli minimi più alti.

Terapia immunomodulante in soggetti con CIDP

La terapia con Hizentra va iniziata una settimana dopo l'ultima infusione di IVIg (immunoglobuline per via endovenosa). La dose sottocutanea raccomandata è compresa fra 0,2 e 0,4 g/kg di peso corporeo a settimana somministrata in 1 o 2 sessioni per 1 o 2 giorni consecutivi. La dose sottocutanea iniziale può essere una conversione 1: 1 dalla precedente dose di IVIg (calcolata come dose settimanale).

Ad esempio, una dose di 1 g/kg di IVIg somministrata ogni 3 settimane si convertirà in una dose settimanale di Hizentra di 0,33 g/kg.

La dose settimanale può essere frazionata in dosi più piccole e somministrata il numero di volte desiderato per settimana. Per il dosaggio ogni due settimane, raddoppiare la dose settimanale di Hizentra.

Per ottenere la risposta clinica desiderata può essere necessario adattare la dose. La risposta clinica individuale del paziente dovrebbe essere il criterio principale per l'adattamento della dose.

In caso di peggioramento clinico, la dose può essere aumentata fino alla dose massima settimanale raccomandata di 0,4 g/kg.

La terapia di mantenimento con Hizentra, in pazienti con CIDP, non è stata studiata per periodi superiori a 18 mesi. La durata di qualsiasi trattamento oltre i 18 mesi va personalizzato, sulla base della risposta del paziente e al dimostrato bisogno di un trattamento continuato.

L'efficacia di Hizentra, rispetto al placebo, è stata dimostrata dopo il passaggio da IVIg. Non sono disponibili dati comparativi diretti per Hizentra rispetto alle IVIg. Vedere anche paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti, poiché la posologia per ciascuna indicazione è stabilita sulla base del peso corporeo e adattata sulla base dell'esito clinico.

Hizentra è stato valutato in 68 soggetti pediatrici con sindromi da immunodeficienza primaria (PID, *primary immunodeficiency disorders*) di età da 2 a ≤12 anni e in 57 adolescenti da 12 a <18 anni di età. Per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati non sono state necessarie dosi specifiche per la popolazione pediatrica.

Hizentra non è stato valutato in studi clinici su pazienti pediatrici con CIDP di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Poiché la dose è stabilita in base al peso corporeo e adattata sulla base dell'esito clinico delle condizioni sopra riportate, la dose negli anziani non è considerata diversa da quella dei soggetti tra i 18 e i 65 anni di età.

In studi clinici, Hizentra è stato valutato in 13 soggetti con PID di età > 65 anni e non sono stati necessari aggiustamenti specifici della dose per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati.

In studi clinici, Hizentra è stato valutato in 61 soggetti con CIDP di età > 65 anni e non sono stati necessari aggiustamenti specifici della dose per ottenere l'esito clinico desiderato.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Trattamento domiciliare

L'infusione sottocutanea per il trattamento domiciliare deve essere iniziata e monitorata da un operatore sanitario esperto nella guida dei pazienti in terapia domiciliare. L'operatore sanitario deve scegliere la modalità di infusione appropriata (infusione a spinta manuale o mediante dispositivo), in base alla condizione clinica e alle preferenze del paziente. Possono essere usati dispositivi di infusione appropriati per la somministrazione sottocutanea delle immunoglobuline. Il paziente, o la persona che se ne prende cura, deve essere istruito e formato in merito all'uso dei dispositivi di infusione, alla conservazione di un diario del trattamento, al riconoscimento di reazioni avverse gravi e alle misure da adottare qualora si manifestino.

Hizentra può essere infuso in siti quali addome, coscia, parte superiore del braccio e/o parte laterale dell'anca.

È possibile utilizzare più di un dispositivo di infusione contemporaneamente. La quantità di prodotto infusa in un determinato sito può variare. Nei neonati e nei bambini, il sito di infusione può essere cambiato ogni 5-15 mL. Negli adulti possono essere somministrate dosi fino a 50 mL/sito. Non vi è alcun limite al numero di siti di infusione. I siti di infusione devono essere distanti almeno 5 cm.

Velocità di infusione

Hizentra può essere infuso impiegando:

- un dispositivo per infusione, o
- spinta manuale con una siringa

La velocità di infusione iniziale raccomandata dipende dalle necessità individuali del paziente.

Infusione con dispositivo

La velocità di infusione iniziale non deve superare i 20 mL/ora/sito.

Se ben tollerata (vedere anche paragrafo 4.4), la velocità di infusione può essere quindi gradualmente aumentata a 35 mL/h/sito per due successive infusioni. Successivamente, se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose piena per sito e alla velocità massima, un incremento della velocità di infusione delle successive somministrazioni può essere considerato a discrezione del paziente e in base al giudizio degli operatori sanitari.

Infusione a spinta manuale

La velocità di infusione iniziale raccomandata non deve superare 0,5 ml/min/sito (30 ml/ora/sito). Se ben tollerata (vedere anche paragrafo 4.4), la velocità di infusione può essere aumentata fino a 2,0 mL/min/sito (120 mL/ora/sito). Successivamente, se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose piena per sito e alla velocità massima, un incremento della velocità di infusione delle successive somministrazioni può essere considerato a discrezione del paziente e in base al giudizio degli operatori sanitari.

Può essere necessario un ago di calibro 24 o più grande (cioè con un calibro più piccolo) per consentire ai pazienti l'infusione a velocità più elevate. L'uso di aghi più piccoli (ovvero con un calibro più grande) può rendere più difficile la somministrazione manuale di Hizentra. È possibile impiegare un solo sito di infusione per siringa. Se fosse necessaria la somministrazione di una ulteriore siringa di Hizentra, deve essere utilizzato un nuovo ago sterile per iniezione e il sito di infusione deve essere cambiato

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. (vedere paragrafo 4.4)

Pazienti con iperprolinemia tipo I o II.

Hizentra non deve essere somministrato per via endovascolare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Hizentra è esclusivamente per uso sottocutaneo. In caso di somministrazione accidentale di Hizentra in un vaso sanguigno, i pazienti possono entrare in stato di shock.

La velocità di infusione raccomandata, indicata nel paragrafo 4.2, deve essere scrupolosamente rispettata. I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e attenta osservazione per tutta la durata dell'infusione, per evidenziare la comparsa di qualsiasi evento avverso.

Determinate reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, raramente, nei pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto contenente immunoglobulina umana normale o quando il trattamento è stato interrotto per più di otto settimane.

Le potenziali complicanze possono spesso essere evitate, se ci si assicura che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana normale, attraverso una lenta infusione iniziale del prodotto (vedere paragrafo 4.2);
- siano sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati (naïve) con immunoglobulina umana normale, i pazienti precedentemente trattati con un altro prodotto o i pazienti per i quali sia trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente, devono essere sottoposti a

monitoraggio durante la prima infusione e nell'ora successiva la prima infusione, al fine di rilevare i primi segnali di eventuali reazioni avverse.

Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno venti minuti dopo la somministrazione.

Sospette reazioni di tipo allergico o anafilattico comportano l'interruzione immediata dell'iniezione. In caso di shock, si deve somministrare il trattamento medico standard.

Ipersensibilità

Le vere reazioni allergiche sono rare e possono verificarsi in modo particolare in pazienti con anticorpi anti-IgA, i quali devono essere trattati con particolare cautela. I pazienti con anticorpi anti-IgA, per i quali il trattamento con medicinali a base di IgG per uso sottocutaneo rimane l'unica opzione terapeutica, devono passare alla terapia con Hizentra solo sotto stretta supervisione medica.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può indurre un calo della pressione arteriosa, con reazione anafilattica, anche nei pazienti che in precedenza hanno tollerato un trattamento con immunoglobulina umana normale.

Tromboembolia

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi, compresi infarto del miocardio, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, sono stati associati all'uso delle immunoglobuline. Deve essere usata cautela nei pazienti con fattori di rischio pregressi per gli eventi tromboembolici (ad esempio, età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di vasculopatia o di episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti con lunghi periodi di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con patologie che aumentano la viscosità ematica).

I pazienti devono essere informati sia riguardo ai primi sintomi di eventi tromboembolici, compresi dispnea, dolore e gonfiore di un arto, deficit neurologici focali e dolore toracico, sia della necessità di contattare immediatamente il medico, alla comparsa di tali sintomi. Il livello di idratazione dei pazienti deve essere sufficiente prima dell'uso delle immunoglobuline.

Sindrome da meningite asettica (AMS)

Casi di AMS sono stati riportati con l'uso di IVIg o SCIg. Solitamente la sindrome fa il suo esordio da diverse ore fino a 2 giorni dopo la terapia con immunoglobulina. La AMS è caratterizzata dai seguenti segni e sintomi: cefalea grave, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito. I pazienti che evidenziano segni e sintomi di AMS devono essere sottoposti a un esame neurologico approfondito, comprendente studi del liquor, per escludere altre cause di meningite. La cessazione della terapia con immunoglobulina può portare alla remissione della AMS nel giro di diversi giorni, senza alcuna sequela.

Informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione delle infezioni causate dall'uso di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma, riguardo agli specifici marcatori di infezione e l'inclusione di passaggi efficaci di inattivazione o rimozione dei virus nelle fasi di produzione. Ciò nonostante, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio della trasmissione di agenti infettivi non può essere completamente escluso. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus provvisti di involucro, quali HIV, HBV e HCV, e contro i virus senza involucro HAV e parvovirus B19.

L'esperienza clinica riguardo alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline, è sostanzialmente positiva; si presume anche che il contenuto in anticorpi apporti un contributo di rilievo alla sicurezza nei confronti dei virus.

Interferenze con analisi sierologiche

Dopo infusione di immunoglobulina, l'aumento transitorio di anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente, può determinare risultati falsi positivi nelle analisi sierologiche.

La trasmissione passiva di anticorpi contro antigeni eritrocitari, ad es., A, B, D, può interferire con alcune analisi sierologiche sugli allo-anticorpi eritrocitari (test di Coombs).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino/siringa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

Popolazione pediatrica

Per la popolazione pediatrica valgono le stesse avvertenze e precauzioni.

Anziani

Per gli anziani valgono le stesse avvertenze e precauzioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobuline può ridurre l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella, per un periodo di almeno sei settimane e fino ad un massimo di tre mesi. Dopo la somministrazione di questo medicinale si devono attendere tre mesi prima di somministrare un vaccino contenente virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a un anno. Pertanto, nei pazienti a cui vengono somministrati vaccini contro il morbillo, si raccomanda di controllare il titolo anticorpale.

Popolazione pediatrica

Per la popolazione pediatrica valgono le stesse interazioni.

Popolazione anziana

Per la popolazione anziana valgono le stesse interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati ottenuti negli studi clinici prospettici, relativi all'uso dell'immunoglobulina umana normale in donne in gravidanza, sono limitati; pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione di Hizentra durante la gravidanza. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si devono attendere effetti dannosi sul corso della gravidanza, sul feto o sul neonato.

Il trattamento continuato della donna in gravidanza garantisce immunità passiva per il neonato.

Allattamento

I dati ottenuti negli studi clinici prospettici, relativi all'uso dell'immunoglobulina umana normale in donne che allattano, sono limitati. Pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione di Hizentra a donne che allattano con latte materno. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce, comunque, che non si devono attendere effetti dannosi sul neonato. Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire al trasferimento di anticorpi protettivi al neonato.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non sono da attendersi effetti nocivi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hizentra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ad es. per capogiro (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestino reazioni avverse durante il trattamento devono attendere che queste si risolvano prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Possono verificarsi, occasionalmente, reazioni avverse quali brividi, cefalea, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione arteriosa e moderata lombalgia.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può indurre una riduzione improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche se il paziente non ha manifestato reazioni di ipersensibilità in occasione di somministrazioni precedenti.

Reazioni locali in sede di infusione: tumefazione, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore localizzato, sensazione di prurito, lividi ed eruzione cutanea.

Per informazioni di sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (ADRs) sono state raccolte in sperimentazioni cliniche con Hizentra da 7 studi di fase III, su pazienti con immunodeficienza primaria (n = 231), 2 studi di fase IV su pazienti con PID (n = 74), 1 studio di fase III (n = 115) e 1 studio di estensione (n = 82) su pazienti con CIDP (totale N = 502 pazienti; 26.646 infusioni).

Le ADRs segnalate in questi studi clinici sono riassunte e classificate secondo la classificazione MedDRA, per sistemi e organi (SOC e livello del termine preferito PT), e la frequenza sotto riportata.

La frequenza per paziente o per infusione è stata valutata secondo i criteri seguenti: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Per le ADRs spontanee successive alla immissione in commercio, la frequenza di segnalazione è categorizzata come non nota.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADR) associate a Hizentra, ottenute da studi clinici e di sorveglianza successiva alla immissione in commercio, tasso di segnalazione per paziente o per infusione

Classificazione per sistemi e organi (SOC, MedDRA)	Frequenza ADRs (Termine MedDRA preferito, PT)	Categoria di frequenza della ADR per paziente	Categoria di frequenza della ADR per infusione
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune	Raro
	Reazione anafilattica	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Non comune
	Capogiro, emicrania	Comune	Raro
	Tremore (inclusa iperattività psicomotoria)	Non comune	Raro
	Meningite asettica	Non comune	Molto raro
	Sensazione di bruciore	Non nota	Non nota

Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune	Molto raro
Patologie vascolari	Iperensione	Comune	Raro
	Rossore	Non comune	Raro
	Eventi embolici e trombotici	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale	Comune	Non comune
	Nausea, vomito	Comune	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Molto comune	Non comune
	Prurito, orticaria	Comune	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico, artralgia	Comune	Non comune
	Spasmo muscolare, debolezza muscolare	Non comune	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione	Molto comune	Molto comune
	Stanchezza (compreso malessere), piresia	Comune	Non comune
	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, dolore	Comune	Raro
	Brividi (inclusa ipotermia)	Non comune	Raro
	Ulcera in sede di infusione	Non nota	Non nota
Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Raro

Popolazione pediatrica

Studi clinici con Hizentra hanno mostrato un profilo di sicurezza generale simile nei pazienti pediatrici e adulti con PID.

Hizentra non è stato valutato in studi clinici in pazienti pediatrici con CIDP di età inferiore ai 18 anni.

Anziani

Le stesse reazioni avverse possono manifestarsi negli anziani. Informazioni disponibili dagli studi clinici, mostrano che non ci sono differenze nel profilo di sicurezza tra pazienti con età ≥ 65 anni e pazienti più giovani.

L'utilizzo di Hizentra in pazienti di età ≥ 65 anni, dopo la immissione in commercio evidenzia un profilo generale di sicurezza simile tra questo gruppo di età ed i pazienti più giovani.

Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni dettagliate sui fattori di rischio e sul monitoraggio raccomandato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze del sovradosaggio non sono note.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline, umane normali, per somministrazione extravascolare, codice ATC: J06BA01.

L'immunoglobulina umana normale contiene soprattutto immunoglobulina G (IgG), con un ampio spettro di anticorpi diretti contro agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione normale e viene abitualmente preparata da pool di plasma di almeno 1.000 donatori. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella del plasma umano nativo.

Meccanismo d'azione

Nell'immunodeficienza, dosi adeguate di Hizentra possono ripristinare livelli anticorpali di immunoglobulina G anormalmente bassi entro l'intervallo normale e di conseguenza aiutare contro le infezioni.

Il meccanismo d'azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è completamente chiarito, ma include effetti immunomodulanti.

PID

In uno studio Europeo pivotale, multicentrico prospettico a braccio singolo in aperto, un totale di 51 soggetti con sindromi da immunodeficienza primaria, di età compresa tra i 3 e i 60 anni, è stato trattato con Hizentra per un massimo di 41 settimane. La dose media somministrata ogni settimana è stata pari a 0,12 g/kg di peso corporeo (p.c.). Sono stati pertanto ottenuti livelli minimi di IgG durante tutto il periodo di trattamento, con concentrazioni medie comprese tra 7,99 e 8,25 g/L. I soggetti hanno ricevuto in totale 1.831 infusioni settimanali di Hizentra.

In uno studio Statunitense multicentrico prospettico a braccio singolo in aperto, un totale di 49 soggetti con sindromi da immunodeficienza primaria, di età compresa tra 5 e 72 anni, è stato trattato con Hizentra per un massimo di 15 mesi. La dose media somministrata ogni settimana è stata pari a 0,23 g/kg p.c. Sono stati pertanto ottenuti livelli minimi di IgG durante tutto il periodo di trattamento, con concentrazioni medie di 12,53 g/L. I soggetti hanno ricevuto in totale 2.264 infusioni settimanali di Hizentra.

Negli studi clinici su soggetti trattati con Hizentra, non sono state segnalate infezioni batteriche rilevanti durante il periodo di efficacia.

Per valutare la sicurezza e la tollerabilità di velocità di infusione più elevate impiegate con somministrazione manuale e mediante pompa infusione, 49 soggetti con PID di età compresa tra 2 e 75 anni sono stati arruolati nello studio di fase IV multicentrico in aperto, senza randomizzazione, a bracci paralleli HILO (Hizentra Label Optimization) e trattati con Hizentra per almeno 12 settimane (11 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e <18 anni, 35 pazienti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni e 3 pazienti anziani di età >65 anni). Nel primo gruppo di pazienti in trattamento con Hizentra mediante la tecnica di somministrazione manuale (n=16), sono state somministrate da 2 a 7 infusioni a settimana con velocità di infusione di 30, 60 e 120 mL/ora/sito (vedere paragrafo 4.2). Nel secondo gruppo di pazienti in trattamento con Hizentra mediante somministrazione con pompa infusione (n = 18), sono state somministrate infusioni settimanali di Hizentra con velocità di infusione di 25, 50, 75 e 100 mL/ora/sito. In un terzo gruppo, sono stati inoltre valutati volumi di infusione di 25, 40 e 50 mL per sito di Hizentra somministrati settimanalmente mediante pompa infusione (n = 15). In tutti e tre i gruppi, ciascun parametro di infusione è stato utilizzato per 4 settimane, dopodiché i soggetti che hanno completato con successo il numero minimo richiesto di infusioni valide potevano passare al seguente parametro di infusione più elevato.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con risposta positiva a un parametro di infusione più elevato:

Gruppo	Parametro di infusione e percentuale di risposta (%)			
1. velocità di infusione con somministrazione manuale	30 mL/ora/sito	60 mL/ora/sito	120 mL/ora/sito	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. Velocità di infusione con pompa infusoriale	25 mL/ora/sito	50 mL/ora/sito	75 mL/ora/sito	100 mL/ora/sito
	77.8 %	77.8 %	66.7 %	61.1 %
3. Volumi con pompa infusoriale	25 mL/sito	40 mL/sito	50 mL/sito	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Definizione di soggetto con risposta: nel gruppo trattato con pompa infusoriale un soggetto che ha eseguito ≥ 3 infusioni valide su 4 per un parametro di infusione; nel gruppo trattato con somministrazione manuale un soggetto che ha eseguito $\geq 60\%$ di infusioni valide per un parametro di infusione. Un'infusione è stata considerata valida se è stato raggiunto $\geq 95\%$ della velocità di infusione o del volume di infusione pianificato per ≥ 1 sito di infusione.

Nel complesso, il numero di infusioni senza reazioni locali gravi rispetto al numero totale di infusioni (tollerabilità) è stato $\geq 0,98$ in tutti i gruppi per tutti i parametri di infusione. In tutti i soggetti, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle concentrazioni minime di IgG sieriche tra il basale al giorno 1 e la fine dello studio.

CIDP

In uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, in gruppi paralleli, denominato PATH [Polineuropatia e Trattamento con Hizentra/*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*], sono state valutate sicurezza, efficacia e tollerabilità di Hizentra, in pazienti con CIDP, 172 adulti con CIDP definita o probabile, precedentemente trattati e che avevano risposto alle IVIg, sono stati randomizzati in gruppi con somministrazione settimanale di 0,2 g/kg p.c. di Hizentra, con somministrazione settimanale di 0,4 g/kg p.c. di Hizentra o con gruppi placebo, e seguiti per le successive 24 settimane.

La durata media dell'esposizione è stata di 118,9 giorni con 0,2 g/kg p.c. e di 129 giorni con 0,4 g/kg p.c. nel gruppo trattato con Hizentra (esposizione massima, rispettivamente, fino a 167 e 166 giorni in ogni gruppo).

I soggetti hanno generalmente utilizzato 4 siti di infusione in parallelo (fino a 8 siti in parallelo). In totale, 57 soggetti hanno ricevuto 1514 infusioni nel gruppo placebo, 57 soggetti hanno ricevuto 2007 infusioni nel gruppo Hizentra di 0,2 g/kg e 58 soggetti hanno ricevuto 2218 infusioni nel gruppo Hizentra di 0,4 g/kg p.c. (in totale 5739 infusioni).

L'*endpoint* primario di efficacia era la percentuale di soggetti che avevano una recidiva di CIDP (definita come un incremento nel punteggio corretto del "Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment" [INCAT ≥ 1 punto], rispetto ai valori basali), o che uscivano dallo studio per qualsiasi altra ragione, nel periodo di trattamento con Hizentra.

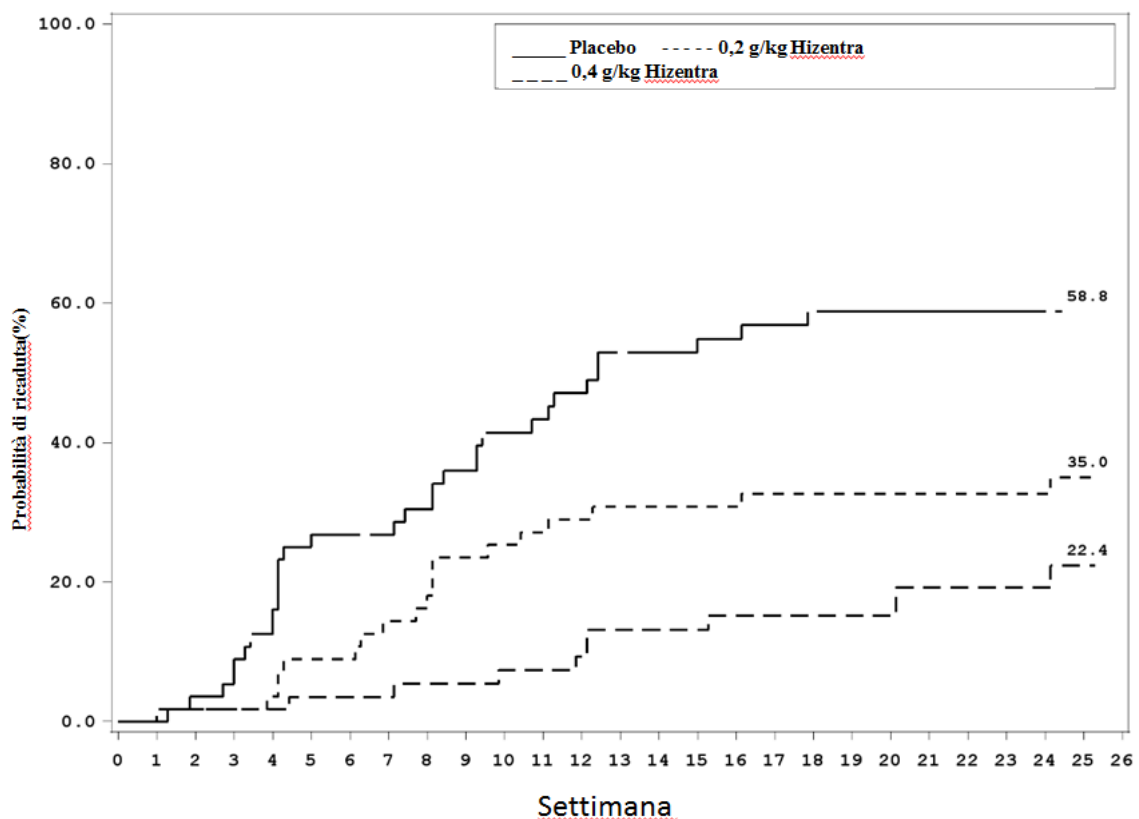
Relativamente all'*endpoint* primario, entrambe le dosi di Hizentra hanno dimostrato superiorità rispetto al placebo. Una percentuale minore, statisticamente significativa, di soggetti trattati con Hizentra, 32,8% con 0,4 g/kg p.c. e 38,6% con 0,2 g/kg p.c., ha avuto recidiva di CIDP o è uscita dallo studio per altri motivi, rispetto al 63,2% dei soggetti trattati con placebo (rispettivamente, $p < 0,001$ o $p = 0,007$). Prendendo in considerazione solo le recidive, l'incidenza di aggravamenti di CIDP era del 19,0% per 0,4 g/kg p.c. di Hizentra e del 33,3% per 0,2 g/kg p.c. di Hizentra, rispetto al 56,1% per il placebo (rispettivamente, $p < 0,001$ o $p = 0,012$).

Di conseguenza, durante il periodo di trattamento fino a 24 settimane Hizentra ha impedito la recidiva in 81% e 67% dei soggetti nei gruppi con 0,4 g/kg p.c. e 0,2 g/kg p.c., rispettivamente, mentre nel gruppo del placebo il 44% dei soggetti non ha avuto ricadute.

È stato valutato l'intervallo di tempo fino alla recidiva di CIDP (Figura 1) e le corrispondenti probabilità di ricaduta della CIDP, basate sulle proiezioni di Kaplan-Meier, erano: placebo 58,8%; 0,2 g/kg p.c. di Hizentra 35,0% e 0,4 g/kg p.c. di Hizentra 22,4%. I rapporti di rischio (95% CI) per la dose più bassa e la dose più elevata, rispetto al placebo, erano rispettivamente 0,48 (0,27, 0,85) e 0,25 (0,12, 0,49).

La differenza osservata tra i gruppi con 0,2 g/kg p.c. e con 0,4 g/kg p.c. di Hizentra, non ha raggiunto significatività statistica.

Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier tempo/recidive a CIDP



Nei punteggi di efficacia (punteggio INCAT, forza di presa media e punteggio Medical Research Council complessivo), i soggetti, in entrambi i gruppi di dosaggio di Hizentra, sono rimasti stabili mentre i soggetti del gruppo placebo sono peggiorati.

I soggetti del gruppo Hizentra ad alto dosaggio sono rimasti stabili nel punteggio percentuale del questionario che correla le attività quotidiane e lo stato di salute (*Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)*). I parametri elettrofisiologici dei soggetti di entrambi i gruppi di dosaggio di Hizentra sono rimasti stabili.

Uno studio di estensione in aperto di fase III, multicentrico, di 48 settimane ha arruolato 82 pazienti con CIDP dallo studio PATH. Lo studio di estensione ha investigato la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia di mantenimento con Hizentra in due dosaggi settimanali, 0,2 g/kg e 0,4 g/kg di peso corporeo. Il disegno dello studio permetteva allo stesso soggetto di ricevere entrambi i dosaggi durante lo studio; 72 soggetti hanno ricevuto il dosaggio di 0,4 g/kg e 73 soggetti hanno ricevuto il dosaggio di 0,2 g/kg durante il periodo di valutazione dell'efficacia. Il periodo medio di valutazione dell'efficacia è stato di 125,8 giorni (range: 1-330) nel gruppo di 0,2 g/kg di peso corporeo e 196,1 giorni (range: 1-330) nel gruppo di 0,4 g/kg di peso corporeo. I pazienti che hanno completato lo studio registrativo PATH senza ricaduta con la dose di 0,4 g/kg di peso corporeo e hanno inizialmente ricevuto questa dose nello studio di estensione hanno avuto un tasso di ricaduta del 5,6% (1/18 pazienti). Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto 0,4 g/kg di peso corporeo nella fase di estensione dello

studio PATH, il 9,7% (7/72 pazienti) ha avuto una ricaduta. I pazienti che hanno completato lo studio PATH senza ricaduta con la dose di 0,2 g/kg di peso corporeo e hanno inizialmente ricevuto questo dosaggio nello studio di estensione hanno avuto un tasso di ricaduta del 50% (3/6 pazienti). Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto 0,2 g/kg di peso corporeo nello studio di estensione, il 47,9% (35/73 pazienti) ha avuto una ricaduta.

Ridurre il dosaggio nello studio di estensione da 0,4 g/kg a 0,2 g/kg di peso corporeo su pazienti che hanno completato lo studio registrativo PATH con entrambi i dosaggi è stato possibile per il 67,9% dei soggetti (19/28 pazienti) senza che si verificasse una ricaduta. Tutti i 9 pazienti con ricaduta hanno recuperato entro 4 settimane di trattamento con la dose di 0,4 g/kg di peso corporeo. La forza di presa, la somma del punteggio MRC e il punteggio percentile R-ODS sono rimasti stabili rispetto al basale per i pazienti che non hanno mai avuto una recidiva nello studio di estensione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Hizentra sono state stabilite in soggetti pediatrici dai 2 ai 18 anni di età. Hizentra è stato valutato in 68 soggetti pediatrici con PID di età da 2 a <12 anni e in 57 soggetti pediatrici di età da 12 a <18 anni. Non ci sono state differenze nei profili di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia rispetto ai soggetti adulti. Non sono state necessarie specifiche correzioni dei dosaggi pediatrici per raggiungere i livelli sierici di IgG desiderati.

Non sono state osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche fra pazienti adulti e pediatrici con PID, partecipanti allo studio.

Hizentra non è stato valutato negli studi clinici in pazienti pediatrici con CIDP al di sotto dei 18 anni.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia tra soggetti con PID di età > 65 anni e soggetti con PID di età compresa tra 18 e 65 anni. Negli studi clinici Hizentra è stato valutato in 13 pazienti con PID di età > 65 anni.

Complessivamente non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia tra soggetti CIDP > 65 anni e soggetti CIDP di età compresa tra 18 e 65 anni. Negli studi clinici su pazienti con CIDP, sono stati trattati con Hizentra 61 soggetti di età > 65 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione sottocutanea di Hizentra, il picco dei livelli sierici si raggiunge dopo circa 2 giorni.

Eliminazione

Le IgG e i complessi-IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

PID

In uno studio clinico di fase III con Hizentra (n = 46), i soggetti che hanno ricevuto dosi settimanali con mediane comprese tra 0,06 e 0,24 g/kg p.c., hanno raggiunto e mantenuto livelli minimi (concentrazione mediana 8,1 g/L), durante un periodo di 29 settimane.

Simulazioni ottenute con l'uso di modelli empirici di Farmacocinetica di Popolazione, hanno suggerito che è possibile ottenere livelli comparabili di esposizione alle IgG ($AUC_{0-14\text{giorni}}$, $C_{\text{min } 14\text{giorni}}$), se Hizentra viene somministrato per via sottocutanea ogni due settimane, utilizzando una dose settimanale doppia durante la terapia di mantenimento.

Queste simulazioni hanno suggerito inoltre la possibilità di ottenere livelli sierici minimi di IgG comparabili, somministrando la dose settimanale di mantenimento di Hizentra in quantità proporzionali, con frequenza maggiore rispetto a una volta la settimana (per es., 2 volte la settimana, 3 volte la settimana, 5 volte la settimana o tutti i giorni).

La simulazione della mancata somministrazione di 2-3 dosi giornaliere, ha portato a una riduzione mediana dei livelli sierici di IgG di $\leq 4\%$, rispetto a una posologia giornaliera costante. Ripristinando le dosi non somministrate, dopo la ripresa della somministrazione giornaliera, si è osservato il

recupero del profilo della concentrazione mediana entro 2 o 3 giorni. Tuttavia, se le dosi saltate non venivano ripristinate dopo la ripresa della somministrazione, sono state necessarie fino a 5-6 settimane per tornare a livelli minimi di IgG allo stato stazionario.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti PID adulti e pediatrici in studio.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti PID di età > 65 anni e soggetti da 18 a 65 anni di età.

CIDP

Nello studio PATH, i soggetti (n = 172) hanno mantenuto i livelli minimi per un periodo di 24 settimane dopo aver ricevuto dosi settimanali di 0,2 g/kg p.c. e di 0,4 g/kg p.c., rispettivamente. La concentrazione minima media di IgG (SD), dopo trattamento con Hizentra, nel gruppo con 0,4 g/kg p.c. era 20,4 (3,24) g/L e 15,4 (3,06) g/L nel gruppo con 0,2 g/kg p.c.

Nello studio PATH, le simulazioni con modelli farmacocinetici di popolazione suggeriscono che un'esposizione comparabile alle IgG (C_{max} , $AUC_{0-14\text{giorni}}$, $C_{min\ 14\text{giorni}}$) è raggiunta quando la doppia dose settimanale di Hizentra viene somministrata ogni due settimane nei soggetti con CIDP.

Queste simulazioni suggeriscono inoltre che una paragonabile esposizione alle IgG sia conseguentemente raggiunta quando, nella popolazione dei pazienti con CIDP, la dose di mantenimento settimanale di Hizentra viene divisa in diverse, più frequenti somministrazioni (da 2 a 7 volte alla settimana).

Popolazione pediatrica

Hizentra non è stato valutato in studi clinici su pazienti pediatrici con CIDP, di età inferiore ai 18 anni.

Popolazione anziana

Complessivamente non sono state osservate differenze nei parametri farmacocinetici tra pazienti con CIDP > 65 anni di età e soggetti da 18 a 65 anni di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono un costituente normale dell'organismo umano. La L-prolina è un aminoacido fisiologico non essenziale.

La sicurezza di Hizentra è stata valutata in diversi studi preclinici, con particolare attenzione all'eccipiente L-prolina. Sulla base di studi di sicurezza farmacologica e tossicità, i dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-prolina

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Una volta aperto il flaconcino o la confezione della siringa pre-riempita, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino o la confezione della siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini

5, 10 o 20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro tipo I) e 50 mL di soluzione in un flaconcino (vetro tipo II), con tappo (alobutile), capsula di chiusura (ghiera in alluminio) e disco a strappo (plastica).

Confezione da 1, 10 o 20 flaconcini:

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

10 g / 50 mL

Siringhe pre-riempite

5, 10 o 20 mL di soluzione in una siringa pre-riempita (copolimero di cicloolefine (COC)) in blister con un pacchetto assorbitoro di ossigeno.

Confezione da 1 o 10 siringhe pre-riempite:

1 g / 5 mL

2 g / 10 mL

4 g / 20 mL

I tamponi imbevuti di alcool, gli aghi e gli altri dispositivi o dotazioni non sono contenuti nella confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Hizentra è fornito come soluzione pronta per l'uso, in flaconcini monouso o in siringhe pre-riempite monouso. Siccome la soluzione non contiene conservanti, Hizentra deve essere utilizzato/infuso il prima possibile dopo l'apertura del flaconcino o della confezione della siringa pre-riempita

Il medicinale deve essere portato a temperatura ambiente o temperatura corporea prima dell'uso.

La soluzione deve essere limpida e di colore giallo pallido o marrone chiaro.

Le soluzioni che sono torbide o che contengono depositi non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato, i rifiuti derivati da tale medicinale e il pacchetto assorbitoro di ossigeno devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcini

EU/1/11/687/001

041157013/E

EU/1/11/687/002

041157025/E

EU/1/11/687/003

041157037/E

EU/1/11/687/004

041157049/E

EU/1/11/687/005

041157052/E

EU/1/11/687/006

041157064/E

EU/1/11/687/010

041157102/E

EU/1/11/687/011

041157114/E

EU/1/11/687/012

041157126/E

EU/1/11/687/013

041157138/E

EU/1/11/687/014

041157140/E

Siringhe pre-riempite

EU/1/11/687/015

041157153/E

EU/1/11/687/016

041157165/E

EU/1/11/687/017

041157177/E

EU/1/11/687/018

041157189/E

EU/1/11/687/019

EU/1/11/687/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 aprile 2011

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3000 Berna 22
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (flaconcino)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea
immunoglobulina umana normale (SCIg)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene:

Proteine plasmatiche umane... 200 mg

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

IgA..... ≤ 50 microgrammi

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-prolina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

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

Flaconcino(i)



5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non iniettare per via endovascolare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Hizentra

1 g
2 g
4 g
10 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO. CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO. DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (siringa pre-riempita)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea in siringa pre-riempita immunoglobulina umana normale (SCIg)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene:

Immunoglobulina umana normale, 200 mg

IgG..... \geq 98%

IgA..... \leq 50 microgrammi

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-prolina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Siringa(he) pre-riempita(e)



5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non iniettare per via endovascolare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Tenere la confezione della siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/687/015 siringa pre-riempita 1 x 5 ml
EU/1/11/687/016 siringhe pre-riempite 10 x 5 ml
EU/1/11/687/017 siringa pre-riempita 1 x 10 ml
EU/1/11/687/018 siringhe pre-riempite 10 x 10 ml
EU/1/11/687/019 siringa pre-riempita 1 x 20 ml
EU/1/11/687/020 siringhe pre-riempite 10 x 20 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Hizentra

1 g

2 g

4 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO. CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO. DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea
immunoglobulina umana normale (SCIg)
Solo per uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea in siringa pre-riempita
immunoglobulina umana normale (SCIg)
Solo per uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea Immunoglobulina umana normale (SCIg = immunoglobulina sottocutanea)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'operatore sanitario.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hizentra e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hizentra
3. Come usare Hizentra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hizentra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hizentra e a che cosa serve

Cos'è Hizentra

Hizentra appartiene alla classe di medicinali noti come immunoglobuline umane normali. Le immunoglobuline sono chiamate anche anticorpi e sono proteine ematiche che aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

Come agisce Hizentra

Hizentra contiene immunoglobuline preparate dal sangue di persone sane. Le immunoglobuline sono prodotte dal sistema immunitario del corpo umano. Esse aiutano il suo organismo a combattere le infezioni causate da batteri e virus o a mantenere l'equilibrio del suo sistema immunitario (azione definita di immunomodulazione). Il medicinale agisce esattamente come le immunoglobuline presenti naturalmente nell'organismo.

A che cosa serve Hizentra

Terapia sostitutiva

Hizentra è usato per aumentare livelli patologicamente bassi di immunoglobuline nel sangue riportandoli a valori normali (terapia di sostituzione). Il medicinale è usato negli adulti e nei bambini (0 – 18 anni) nelle seguenti situazioni:

1. Trattamento di pazienti con capacità ridotta o incapacità dalla nascita, di produrre immunoglobuline (immunodeficienze primarie), incluse condizioni quali:
 - bassi livelli di immunoglobuline (ipogammaglobulinemia) o assenza di immunoglobuline (agammaglobulinemia), nel sangue
 - combinazione di bassi livelli di immunoglobuline, frequenti infezioni e incapacità di produrre quantità adeguate di anticorpi dopo le vaccinazioni (immunodeficienza variabile comune)
 - combinazione di bassi livelli o assenza di immunoglobuline e assenza o mancata funzionalità delle cellule immunitarie (immunodeficienza combinata grave)
 - carenza di alcune sottoclassi di immunoglobuline G che provoca infezioni ricorrenti.

2. Trattamento di pazienti con livelli di immunoglobuline bassi o disfunzionali in condizioni acquisite (immunodeficienza secondaria) che manifestano infezioni gravi o ricorrenti dovute a un sistema immunitario indebolito a causa di altre condizioni o trattamenti.

Terapia immunomodulante in pazienti con CIDP

Hizentra è anche usato in pazienti con polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), una forma di malattia autoimmune. La CIDP è caratterizzata da infiammazione cronica dei nervi periferici che provoca debolezza muscolare e/o intorpidimento principalmente alle gambe e alle braccia.

Si ritiene che l'attacco alle difese dell'organismo sia alla base di tale infiammazione, e che le immunoglobuline presenti in Hizentra aiutino a proteggere i nervi dall'attacco (terapia immunomodulante).

2. Cosa deve sapere prima di usare Hizentra

NON infonda Hizentra:

- ▶ se è allergico alle immunoglobuline umane, al polisorbato 80 o alla L-prolina.
 - Prima del trattamento, informi il medico o gli operatori sanitari se in passato ha presentato intolleranza a uno di questi componenti.
- ▶ se soffre di iperprolinemia (un disturbo genetico che provoca livelli elevati dell'aminoacido prolina nel sangue).
- ▶ in un vaso sanguigno.

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico o all'operatore sanitario prima di usare Hizentra.

Lei può essere allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline senza saperlo. Tuttavia, le vere reazioni allergiche sono rare. Possono verificarsi anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane in passato e le ha ben tollerate. Questa eventualità può verificarsi in particolare se non ha sufficiente quantità di immunoglobuline di tipo A (IgA) nel sangue (deficit di IgA).

- Informi il medico o gli operatori sanitari prima del trattamento, se ha un deficit delle immunoglobuline di tipo A (IgA). Hizentra contiene quantità residue di IgA che possono provocare una reazione allergica.

In questi rari casi possono verificarsi reazioni allergiche, come un calo improvviso della pressione sanguigna o shock (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Se nota queste reazioni durante l'infusione di Hizentra, interrompa l'infusione e contatti il medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino.
- Informi il medico se in passato ha avuto malattie o coaguli di sangue al cuore o nei vasi sanguigni, se il sangue è denso o se lei è immobile da tempo. Questi fattori possono accrescere il rischio di formazione di un coagulo di sangue, dopo l'uso di Hizentra. Informi anche il medico dei medicinali che usa attualmente, poiché alcuni medicinali, ad esempio, quelli che contengono l'ormone estrogeno (per esempio, le pillole contraccettive), possono accrescere il rischio di formazione di un coagulo di sangue. Si rivolga immediatamente al medico se, dopo avere ricevuto Hizentra, soffre di segni e sintomi quali respiro corto, dolore al petto, dolore e gonfiore di un arto, debolezza o intorpidimento di un lato del corpo.
- Si rivolga al medico se dovessero comparire i seguenti segni e sintomi: mal di testa grave, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito, dopo avere ricevuto Hizentra. Il medico deciderà se sia necessario condurre altri test e se la terapia con Hizentra debba essere proseguita.

I professionisti sanitari eviteranno potenziali complicanze assicurandosi che:

- ▶ Lei non sia sensibile alle immunoglobuline umane normali.

Il medicinale va inizialmente infuso lentamente. La velocità di infusione raccomandata, indicata nel paragrafo 3 “Come usare Hizentra”, deve essere rispettata rigorosamente.

- ▶ Lei sia sottoposto ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione, in particolare se:
 - Lei riceve immunoglobulina umana normale per la prima volta
 - Lei è stato trattato in precedenza con un altro medicinale
 - è trascorso un lungo intervallo di tempo (più di otto settimane) dall'infusione precedente.
- In questi casi, Lei dovrà essere tenuto sotto attenta osservazione per tutta la durata della prima infusione e per almeno un'ora dopo l'infusione. Se i punti di cui sopra non la riguardano, si raccomanda un monitoraggio per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Altri medicinali e Hizentra

- Informi il medico o l'operatore sanitario se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- Non deve miscelare altri medicinali con Hizentra.
- Prima della vaccinazione, informi il medico che le effettua la vaccinazione, del trattamento con Hizentra.
Hizentra può compromettere l'effetto di alcuni vaccini contenenti virus vivi, come morbillo, rosolia, parotite e varicella. Pertanto, dopo l'assunzione di questo medicinale, può dover rimandare la vaccinazione con vaccini vivi attenuati per un periodo fino a 3 mesi. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a 1 anno.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- Informi il medico o gli operatori sanitari se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno. Il medico deciderà se Hizentra può esserle somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

Non sono stati condotti studi clinici con Hizentra su donne in gravidanza. Tuttavia, medicinali contenenti immunoglobuline sono utilizzati da anni in donne in gravidanza o che allattano, senza che sia stato osservato alcun effetto nocivo sul decorso della gravidanza o sul neonato.

Se lei sta allattando e riceve Hizentra, le immunoglobuline contenute nel medicinale possono essere rilevate anche nel latte materno. Pertanto, il neonato può essere protetto contro alcune infezioni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Hizentra, i pazienti possono avvertire delle sensazioni, come capogiri o nausea, che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se ciò accade, non guidare o usare macchinari finché questi effetti non siano scomparsi.

Hizentra contiene prolina

Lei deve evitare Hizentra se soffre di iperprolinemia (veda anche il paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Hizentra”). Informi il medico prima del trattamento.

Altre importanti informazioni su Hizentra

Esami del sangue

Dopo la somministrazione di Hizentra, i risultati di determinati esami del sangue (esami sierologici), possono essere alterati per un certo periodo di tempo.

- Prima di un qualsiasi esame del sangue, informi il medico del trattamento con Hizentra.

Informazioni sui componenti di Hizentra

Hizentra è prodotto dal plasma del sangue umano (il plasma è la parte liquida del sangue). Per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, si devono adottare determinate misure di sicurezza, per evitare che ai pazienti vengano trasmesse infezioni. Le misure di sicurezza comprendono:

- la selezione accurata dei donatori di plasma e sangue, in modo da escludere i soggetti che possono essere portatori di infezioni, e

- l'analisi di ogni donazione e del plasma riunito di più donatori, per rilevare eventuali segni di virus/infezioni.

Nelle fasi di lavorazione del sangue e del plasma, i produttori del medicinale includono anche passaggi di inattivazione o rimozione di eventuali virus. Nonostante queste misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, il rischio di trasmissione di infezioni non può essere mai escluso completamente. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o nuovi o per altri tipi di infezione.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, il virus dell'AIDS), il virus dell'epatite B e il virus dell'epatite C (infiammazione del fegato), e contro i virus senza involucro dell'epatite A e il parvovirus B19.

- Ogniqualvolta assume una dose di Hizentra, Le raccomandiamo assolutamente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale, per tenere traccia dei lotti usati (vedere il paragrafo 3 "Come usare Hizentra").

Hizentra contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino/siringa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Hizentra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dosaggio

Il medico calcolerà la dose corretta per Lei, tenendo in considerazione il peso corporeo e la risposta al trattamento.

La dose o l'intervallo di somministrazione non devono essere modificati senza consultare il medico. Se pensa che debba ricevere Hizentra più o meno frequentemente, è pregato di parlarne con il medico. Se pensa di aver saltato una dose, parli con il medico il più presto possibile.

Terapia sostitutiva

Il medico stabilirà se sia necessaria per lei una dose di carico (per adulti e bambini) di almeno 1 - 2,5 ml/kg di peso corporeo, suddivisa su vari giorni. Dopo questa dose, possono essere somministrate dosi di mantenimento ad intervalli ripetuti, con frequenza da giornaliera a una volta ogni due settimane, per raggiungere una dose cumulativa mensile di circa 2 - 4 ml/kg di peso corporeo. L'operatore sanitario può calibrare la dose in base alla risposta al trattamento.

Terapia immunomodulante

Il medico inizierà la terapia con Hizentra 1 settimana dopo l'ultima infusione di immunoglobuline per via endovenosa, somministrando sotto la pelle (per via sottocutanea), una dose settimanale da 1,0 a 2,0 ml/kg di peso corporeo. Il medico determinerà la sua dose settimanale di Hizentra. Le dosi settimanali di mantenimento possono essere frazionate in dosi più piccole e somministrate più frequentemente durante la settimana. Per la somministrazione ogni due settimane, il medico raddoppierà la dose settimanale di Hizentra. Il medico può regolare la dose in base alla sua risposta al trattamento.

Modo e via di somministrazione

Il trattamento domiciliare sarà iniziato da un operatore sanitario, esperto nel trattamento dell'immunodeficienza/CIDP con SCIG e nella guida dei pazienti in terapia domiciliare.

Riceverà istruzioni e formazione su:

- tecniche di infusione asettiche
- come mantenere un diario terapeutico, e
- le misure da adottare in caso di effetti indesiderati gravi.

Siti di infusione

- Somministrare Hizentra solamente sottocute.
- Può infondere Hizentra in siti quali addome, coscia, parte superiore del braccio e l'anca laterale. Se vengono somministrate dosi elevate (> 50 ml), provi ad eseguire la somministrazione su più siti.
- Può usare un numero illimitato di siti di iniezione, simultaneamente. I siti di iniezione devono trovarsi ad almeno 5 cm di distanza l'uno dall'altro.
- Nel caso utilizzi una tecnica di infusione assistita da dispositivo (ad es. infusione assistita da pompa infusione), è possibile utilizzare contemporaneamente più dispositivi di infusione.
- Nel caso utilizzi la tecnica di infusione a spinta manuale con una siringa, è possibile utilizzare solo un sito di infusione per siringa. Se fosse necessario somministrare una ulteriore siringa di Hizentra, si deve utilizzare un nuovo ago sterile per iniezione e cambiare sede di infusione.
- Il volume di prodotto infuso in un determinato sito può variare.

Velocità di infusione

Il medico determinerà la tecnica di infusione appropriata e la velocità di infusione per lei tenendo conto del suo dosaggio individuale, della frequenza di somministrazione e della tollerabilità del prodotto.

Infusione con dispositivo infusione


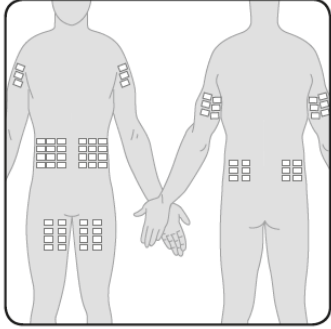

La velocità di infusione iniziale raccomandata non deve superare i 20 ml/h/sito. Se ben tollerata, si può aumentare gradualmente la velocità di infusione a 35 ml/h/sito per le successive due infusioni. Successivamente, la velocità di infusione può essere ulteriormente aumentata in base alla sua tollerabilità.

Infusione a spinta manuale

La velocità di infusione iniziale raccomandata è fino a 0,5 ml/min/sito (30 ml/ora/sito). Se ben tollerato, è possibile aumentare la velocità di infusione fino a 2,0 ml/min/sito (120 ml/ora/sito) per le infusioni successive. Successivamente, è possibile aumentare ulteriormente la velocità di infusione secondo la propria tollerabilità.

Istruzioni per l'uso

Seguire le istruzioni riportate di seguito e utilizzare condizioni asettiche per somministrare Hizentra	
1	Pulire la superficie Pulire accuratamente il tavolo o un'altra superficie piana utilizzando una salvietta disinfettante
2	Assemblare i dispositivi Collocare Hizentra e gli altri dispositivi necessari all'infusione, su una superficie piana e pulita
3	Lavare ed asciugare accuratamente le mani
4	Controllare i flaconcini Prima di somministrare Hizentra, controllare visivamente la soluzione di Hizentra per la presenza di particelle o decolorazione, nonché la data di scadenza. Non usare soluzioni se si presentano torbide o se contengono particelle. Non usare soluzioni che sono state congelate. Somministrare la soluzione a temperatura ambiente o corporea. Una volta che un flaconcino è stato aperto, usare immediatamente la soluzione.
5	Preparazione di Hizentra per l'infusione <i>Pulire il tappo del flaconcino</i> – Rimuovere la ghiera di protezione dal flaconcino per esporre la porzione centrale del tappo di gomma. Pulire il tappo con un batuffolo imbevuto di alcool o di una soluzione antisettica e lasciare asciugare. <i>Trasferire Hizentra nella siringa per infusione</i> – Collegare un dispositivo di trasferimento o l'ago di una siringa sterile, in condizioni asettiche. Se si utilizza un dispositivo di trasferimento (perforatore con presa aria/spike vented), seguire le istruzioni fornite dal produttore del dispositivo. Se si usa un ago, tirare

	<p>indietro lo stantuffo per aspirare aria nella siringa in quantità paragonabile alla quantità di Hizentra da prelevare. Quindi, inserire l'ago nel centro del tappo del flaconcino e, per evitare la formazione di schiuma, iniettare aria nello spazio superiore del flaconcino (non nel liquido). Infine, aspirare il volume desiderato di Hizentra. Quando si utilizzano più flaconcini per ottenere la dose desiderata, ripetere questo passaggio.</p>	
6	<p>Preparare la linea di infusione Collegare la linea di infusione o il set di iniezione alla siringa. Caricare la linea di infusione in modo da eliminare tutta l'aria rimanente.</p>	
7	<p>Preparazione del sito(i) d'infusione Scegliere il sito(i) d'infusione – Il numero e la posizione dei siti di infusione dipendono dal volume della dose totale. Ogni sito di infusione deve avere una distanza di almeno 5 cm dagli altri. È possibile utilizzare un numero illimitato di siti contemporaneamente</p> <p>Pulire il sito(i) d'infusione utilizzando una soluzione disinfettante cutanea. Lasciare asciugare ogni sito prima di procedere.</p>	
8	<p>Stringere la pelle tra due dita e inserire l'ago nel tessuto sottocutaneo.</p> <p>Fissare l'ago alla pelle – Se necessario, utilizzare garza e nastro adesivo o una medicazione trasparente per mantenere l'ago in posizione.</p>	
9	<p>Iniziare l'infusione. Se si utilizza una pompa per infusione, seguire le istruzioni del produttore.</p>	
10	<p>Registrare l'infusione Registrare i seguenti dati nel diario del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la data di somministrazione, • il numero di lotto del medicinale, e • il volume infuso, la velocità d'infusione, il numero e la posizione dei siti d'infusione. 	
11	<p>Pulire Dopo la somministrazione, smaltire il prodotto non utilizzato e tutti i dispositivi utilizzati per la somministrazione, in conformità alle normative locali.</p>	

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del medicinale, si rivolga al medico o agli operatori sanitari.

Se usa più Hizentra di quanto deve

Se ritiene di aver usato una quantità eccessiva di Hizentra, si rivolga al medico il prima possibile.

Se dimentica di usare Hizentra

Se ritiene di aver dimenticato una dose, si rivolga al medico il prima possibile.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

- ▶ In casi isolati, può risultare allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline e possono verificarsi reazioni allergiche, come una caduta improvvisa della pressione arteriosa o shock (ad esempio, può avvertire confusione mentale, vertigini, debolezza quando si alza in piedi, freddo alle mani e ai piedi, battito cardiaco anomalo o dolore toracico o dolore al torace o avere la vista annebbiata).
 - ▶ In casi isolati, può avvertire dolore e/o gonfiore ad un braccio o ad una gamba, con sensazione di calore nella zona interessata, cambiamento di colore della cute del braccio o della gamba, inspiegabile mancanza di respiro, dolore o fastidio al torace, che peggiora in caso di respirazione profonda, polso inspiegabilmente rapido, intorpidimento o debolezza di un lato del corpo, improvvisa confusione, o difficoltà a parlare o a comprendere, possono essere tutti segni della formazione di un coagulo di sangue.
 - ▶ In casi isolati può avere un forte mal di testa con nausea, vomito, rigidità del collo, febbre e sensibilità alla luce, che possono essere segni di AMS (sindrome da meningite asettica), che un'inflammatione temporanea, reversibile, non infettiva, delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale.
- ➔ Se nota questi segni durante l'infusione di Hizentra, interrompa l'infusione e si rechi immediatamente all'ospedale più vicino.

Si veda anche la sezione 2 di questo foglio illustrativo per quanto riguarda il rischio di reazioni allergiche, coaguli di sangue e AMS.

Gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici controllati sono riportati in ordine di frequenza decrescente: Gli effetti indesiderati osservati successivamente all'immissione in commercio hanno frequenza non nota:

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si osservano in più di 1 paziente su 10):

- Cefalea
- Rash
- Reazioni in sede di infusione

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si osservano da 1 a- 10 pazienti su 100):

- Vertigini
- Emicrania
- Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)
- Diarrea
- Dolore addominale
- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Prurito
- Orticaria
- Dolore correlato alla muscolatura e alle ossa (dolore muscoloscheletrico)
- Dolori articolari (artralgia)
- Febbre
- Stanchezza, compreso malessere generalizzato

- Dolore al petto
- Sintomi simil-influenzali
- Dolore

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si osservano da 1 a 10 pazienti su 1.000):

- Ipersensibilità
- Movimenti involontari in una o più parti del corpo (tremore, inclusa iperattività psicomotoria).
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- Rossore
- Spasmi muscolari
- Debolezza muscolare
- Brividi, compresa bassa temperatura corporea
- Risultati anomali delle analisi del sangue che possono indicare una diminuzione della funzionalità epatica e renale

In casi isolati, possono verificarsi ulcere o sensazione di bruciore, in sede di infusione.

Con una lenta infusione di Hizentra, è possibile ridurre possibili effetti indesiderati.

Questi effetti indesiderati possono verificarsi anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane in passato e le ha tollerate bene.

Vedere anche paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Hizentra”, per ulteriori dettagli sulle circostanze che aumentano il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'operatore sanitario. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hizentra

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sull'etichetta del flaconcino, dopo Scad.
- Siccome la soluzione non contiene conservanti, deve essere utilizzata/infusa, prima possibile, dopo l'apertura del flaconcino.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda all'operatore sanitario come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hizentra

- Il **principio attivo** è l'immunoglobulina umana normale. 1 ml contiene 200 mg di immunoglobuline umane normali, delle quali almeno il 98% è rappresentato da immunoglobuline di tipo G (IgG).

La percentuale approssimativa delle sottoclassi di IgG è la seguente:

IgG1 69%

IgG2	26%
IgG3	3%
IgG4	2%

Il medicinale contiene tracce di IgA (non più di 50 microgrammi/ml).

- Gli **altri componenti** (eccipienti) sono: L-prolina, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hizentra e contenuto della confezione

Hizentra è una soluzione per iniezione sottocutanea (200 mg/ml). Il colore può variare da giallo pallido a marrone chiaro.

Hizentra è disponibile in flaconcini da 5, 10, 20 o 50 ml.

Hizentra è anche disponibile in siringhe pre-riempite da 5, 10 e 20 ml.

Confezioni

Confezioni da 1, 10 o 20 flaconcini

Hizentra è anche disponibile in confezioni da 1 o 10 siringhe pre-riempite.

Si prega di notare che le salviette imbevute di alcool, gli aghi e gli altri dispositivi o dotazioni, non sono contenuti nella confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D35041 Marburg

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Hizentra 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea in siringa pre-riempita Immunoglobulina umana normale (SCIg = immunoglobulina sottocutanea)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'operatore sanitario.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hizentra e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hizentra
3. Come usare Hizentra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hizentra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hizentra e a che cosa serve

Cos'è Hizentra

Hizentra appartiene alla classe di medicinali noti come immunoglobuline umane normali. Le immunoglobuline sono chiamate anche anticorpi e sono proteine ematiche che aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

Come agisce Hizentra

Hizentra contiene immunoglobuline preparate dal sangue di persone sane. Le immunoglobuline sono prodotte dal sistema immunitario del corpo umano. Esse aiutano il vostro corpo a combattere le infezioni causate da batteri e virus o a mantenere l'equilibrio del vostro sistema immunitario (azione definita immunomodulazione). Il medicinale agisce esattamente come le immunoglobuline presenti naturalmente nell'organismo.

A che cosa serve Hizentra

Terapia sostitutiva

Hizentra è usato per aumentare livelli patologicamente bassi di immunoglobuline nel sangue riportandoli a valori normali (terapia di sostituzione). Il medicinale è usato negli adulti e nei bambini (0 – 18 anni) nelle seguenti situazioni:

1. Trattamento di pazienti con capacità ridotta o incapacità dalla nascita di produrre immunoglobuline (immunodeficienze primarie), incluse condizioni quali:
 - bassi livelli di immunoglobuline (ipogammaglobulinemia) o assenza di immunoglobuline (agammaglobulinemia) nel sangue
 - combinazione di bassi livelli di immunoglobuline, frequenti infezioni e incapacità di produrre quantità adeguate di anticorpi dopo le vaccinazioni (immunodeficienza comune variabile)
 - combinazione di livelli bassi o assenza di immunoglobuline e assenza o mancata funzionalità delle cellule immunitarie (immunodeficienza combinata grave)
 - carenza di alcune sottoclassi di immunoglobuline G che provoca infezioni ricorrenti.

2. Trattamento di pazienti con livelli di immunoglobuline bassi o disfunzionali in condizioni acquisite (immunodeficienza secondaria) che manifestano infezioni gravi o ricorrenti dovute a un sistema immunitario indebolito a causa di altre condizioni o trattamenti.

Terapia immunomodulante in pazienti con CIDP

Hizentra è anche usato in pazienti con polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), una forma di malattia autoimmune. La CIDP è caratterizzata da infiammazione cronica dei nervi periferici che provoca debolezza muscolare e/o intorpidimento principalmente nelle gambe e nelle braccia.

Si ritiene che l'attacco alle difese dell'organismo sia alla base di tale infiammazione, e che le immunoglobuline presenti in Hizentra aiutino a proteggere i nervi dall'attacco (terapia immunomodulante).

2. Cosa deve sapere prima di usare Hizentra

NON infonda Hizentra:

- ▶ se è allergico alle immunoglobuline umane, al polisorbitato 80 o alla L-prolina.
 - Prima del trattamento, informi il medico o gli operatori sanitari se in passato ha presentato intolleranza a uno di questi componenti.
- ▶ se soffre di iperprolinemia (un disturbo genetico che provoca livelli elevati dell'aminoacido prolina nel sangue).
- ▶ in un vaso sanguigno.

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico o all'operatore sanitario prima di usare Hizentra.

Lei può essere allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline senza saperlo. Tuttavia, le vere reazioni allergiche sono rare. Possono verificarsi anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane in passato e le ha tollerate bene. Questa eventualità può verificarsi in particolare se non ha abbastanza immunoglobuline di tipo A (IgA) nel sangue (deficit di IgA).

- Informi il medico o gli operatori sanitari prima del trattamento se ha un deficit delle immunoglobuline di tipo A (IgA). Hizentra contiene quantità residue di IgA che possono provocare una reazione allergica.

In questi rari casi possono verificarsi reazioni allergiche, come un calo improvviso della pressione sanguigna o shock (vedere anche paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Se nota queste reazioni durante l'infusione di Hizentra, interrompa l'infusione e contatti il medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino.
- Informi il medico se in passato ha avuto malattie o coaguli di sangue al cuore o nei vasi sanguigni, se il sangue è denso o se lei è immobile da tempo. Questi fattori possono accrescere il rischio di formazione di un coagulo di sangue dopo l'uso di Hizentra. Informi anche il medico dei medicinali che usa attualmente, poiché alcuni medicinali, ad esempio quelli che contengono l'ormone estrogeno (per esempio le pillole contraccettive) possono accrescere il rischio di formazione di un coagulo di sangue. Si rivolga immediatamente al medico se soffre di segni e sintomi come respiro corto, dolore al petto, dolore e gonfiore di un arto, debolezza o insensibilità di un lato del corpo dopo avere ricevuto Hizentra.
- Si rivolga al medico se dovessero comparire i segni e sintomi seguenti: cefalea grave, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito, dopo avere ricevuto Hizentra. Il medico deciderà se sia necessario condurre altri test e se la terapia con Hizentra debba essere proseguita.

I professionisti sanitari eviteranno potenziali complicanze assicurandosi che:

- ▶ Lei non sia sensibile alle immunoglobuline normali umane.

Il medicinale va inizialmente iniettato lentamente. La velocità di infusione raccomandata, indicata nel paragrafo 3 “Come usare Hizentra”, va rispettata rigorosamente.

- ▶ Lei sia sottoposto ad attento monitoraggio per evidenziare la comparsa di qualsiasi sintomo per tutta la durata dell'infusione, in particolare se:
 - Lei riceve immunoglobulina umana normale per la prima volta
 - Lei è stato trattato in precedenza con un altro medicinale
 - è trascorso un lungo intervallo di tempo (più di otto settimane) dall'infusione precedente.

In questi casi, Lei dovrà essere tenuto sotto attenta osservazione per tutta la durata della prima infusione e per almeno un'ora dopo l'infusione. Se i punti di cui sopra non la riguardano, si raccomanda un monitoraggio per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Altri medicinali e Hizentra

- Informi il medico o l'operatore sanitario se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
- Non deve miscelare altri medicinali con Hizentra.
- Prima della vaccinazione, informi il medico che le effettua la vaccinazione, del trattamento con Hizentra.

Hizentra può compromettere l'effetto di alcuni vaccini contenenti virus vivi, come morbillo, rosolia, parotite e varicella. Pertanto, dopo l'assunzione di questo medicinale può dover rimandare la vaccinazione con vaccini vivi attenuati per un periodo fino a tre mesi. Nel caso del morbillo, la riduzione dell'efficacia del vaccino può persistere fino a 1 anno.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- Informi il medico o gli operatori sanitari se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno. Il medico deciderà se Hizentra può essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

Non sono stati condotti studi clinici con Hizentra su donne in gravidanza. Tuttavia, medicinali contenenti immunoglobuline sono utilizzati da anni in donne in gravidanza o che allattano, senza che sia stato osservato alcun effetto nocivo sul decorso della gravidanza o sul neonato.

Se lei sta allattando e riceve Hizentra, le immunoglobuline contenute nel medicinale possono essere riscontrate anche nel latte materno. Pertanto, il neonato può essere protetto da alcune infezioni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I pazienti possono avvertire delle sensazioni, come capogiri o nausea, durante il trattamento con Hizentra, che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se ciò accade, non guidare o usare macchinari finché questi effetti non siano scomparsi.

Hizentra contiene prolina

Lei deve evitare Hizentra se soffre di iperprolinemia (veda anche il paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Hizentra”). Informi il medico prima del trattamento.

Altre importanti informazioni su Hizentra

Esami del sangue

Dopo la somministrazione di Hizentra, i risultati di determinati esami del sangue (esami sierologici) possono essere alterati per un certo periodo di tempo.

- Prima di un qualsiasi esame del sangue, informi il medico del trattamento con Hizentra.

Informazioni sui componenti di Hizentra

Hizentra è prodotto dal plasma del sangue umano (il plasma è la parte liquida del sangue). Per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano si devono adottare determinate misure di sicurezza, per evitare che ai pazienti vengano trasmesse infezioni. Le misure di sicurezza comprendono:

- la selezione accurata dei donatori di plasma e sangue, in modo da escludere i soggetti che possono essere portatori di infezioni, e

- l'analisi di ogni donazione e del plasma riunito di più donatori per evidenziare eventuali segni di virus/infezioni.

Nelle fasi di lavorazione del sangue e del plasma, i produttori del medicinale includono anche passaggi di inattivazione o rimozione di eventuali virus. Nonostante queste misure, in caso di somministrazione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano il rischio di trasmissione di infezioni non può essere mai escluso completamente. Ciò è valido anche per virus sconosciuti o nuovi o per altri tipi di infezione.

Le misure adottate sono considerate efficaci contro i virus con involucro, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, il virus dell'AIDS), il virus dell'epatite B e il virus dell'epatite C (infiammazione del fegato), e contro i virus senza involucro dell'epatite A e il parvovirus B19.

- Ogniqualvolta assume una dose di Hizentra, Le raccomandiamo di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale per tenere traccia dei lotti usati (vedere il paragrafo 3 "Come usare Hizentra").

Hizentra contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino/siringa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Hizentra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dosaggio

Il medico calcolerà la dose corretta per Lei, tenendo in considerazione il peso corporeo e la risposta al trattamento.

La dose o l'intervallo di somministrazione non devono essere modificati senza consultare il medico. Se pensa che debba ricevere Hizentra più o meno frequentemente, è pregato di parlarne con il medico. Se pensa di aver saltato una dose, parli con il medico il più presto possibile.

Terapia sostitutiva

Il medico stabilirà se sia necessaria per lei una dose di carico (per adulti e bambini) di almeno 1 - 2,5 ml/kg di peso corporeo, suddivisa in vari giorni. Dopo questa dose possono essere somministrate dosi di mantenimento ad intervalli ripetuti, con frequenza da giornaliera a una volta ogni due settimane, per raggiungere una dose cumulativa mensile di circa 2 - 4 ml/kg di peso corporeo. L'operatore sanitario può calibrare la dose in base alla risposta al trattamento.

Terapia immunomodulante

Il medico inizierà la terapia con Hizentra 1 settimana dopo l'ultima infusione di immunoglobuline endovena, somministrando sotto la pelle (per via sottocutanea) una dose settimanale da 1,0 a 2,0 ml/kg di peso corporeo. Il medico determinerà la sua dose settimanale di Hizentra. Le dosi settimanali di mantenimento possono essere frazionate in dosi più piccole e somministrate più spesso durante la settimana. Per la somministrazione ogni due settimane, il medico raddoppierà la dose settimanale di Hizentra. Il medico può regolare la dose in base alla sua risposta al trattamento.

Modo e via di somministrazione

Il trattamento domiciliare sarà iniziato da un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'immunodeficienza/CIDP con SCIG e nella guida dei pazienti in terapia domiciliare.

Riceverà istruzioni e formazione su:

- tecniche di infusione asettiche
- come mantenere un diario terapeutico, e
- le misure da adottare in caso di effetti indesiderati gravi.

Siti di infusione

- Somministrare Hizentra solo sottocute.
- Può infondere Hizentra in siti quali l'addome, la coscia, la parte superiore del braccio e l'anca laterale. Se vengono somministrate dosi elevate (> 50 ml), tenti di somministrarle in siti multipli.
- Può usare un numero illimitato di siti di iniezione simultaneamente. I siti di iniezione devono trovarsi ad almeno 5 cm di distanza l'uno dall'altro.
- Nel caso utilizzi una tecnica di infusione assistita da dispositivo (ad es. infusione assistita da pompa infusione) è possibile utilizzare contemporaneamente più dispositivi di infusione
- Nel caso utilizzi la tecnica di infusione a spinta manuale con una siringa, è possibile utilizzare solo un sito di infusione per siringa. Se fosse necessario somministrare una ulteriore siringa di Hizentra, si deve utilizzare un nuovo ago sterile per iniezione e cambiare la sede di infusione
- Il volume di prodotto infuso in un determinato sito può variare.

Velocità di infusione

Il medico determinerà la tecnica di infusione appropriata e la velocità di infusione per lei tenendo conto del suo dosaggio individuale, della frequenza di somministrazione e della tollerabilità del prodotto.

Infusione con dispositivo infusione

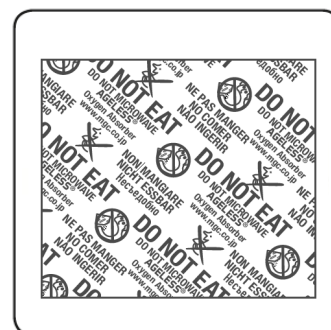
La velocità di infusione iniziale raccomandata non deve superare i 20 ml/h/sito. Se ben tollerata, si può aumentare gradualmente la velocità di infusione a 35 ml/h/sito per le successive due infusioni. Successivamente, la velocità di infusione può essere ulteriormente aumentata in base alla sua tollerabilità.

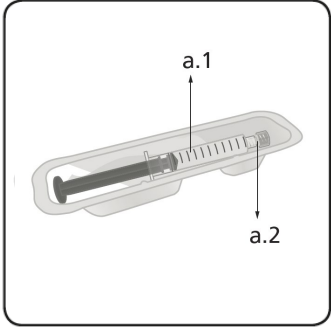
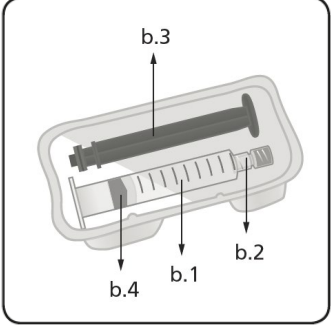
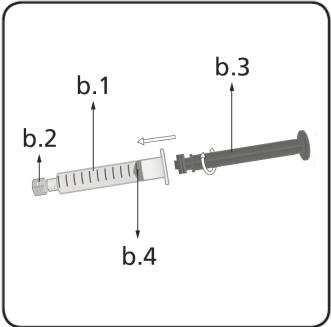
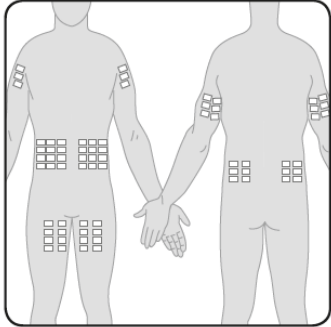
Infusione a spinta manuale:


La velocità di infusione iniziale raccomandata è fino a 0,5 ml/min/sito (30 ml/ora/sito). Se ben tollerato, è possibile aumentare la velocità di infusione fino a 2,0 ml/min/sito (120 ml/ora/sito) per le infusioni successive. Successivamente, è possibile aumentare ulteriormente la velocità di infusione secondo la propria tollerabilità.

Istruzioni per l'uso

Seguire le istruzioni riportate di seguito e utilizzare condizioni asettiche per somministrare Hizentra	
1	Pulire la superficie Pulire accuratamente il tavolo o un'altra superficie piana utilizzando un tampone disinfettante
2	Assemblare i dispositivi Collocare Hizentra e gli altri dispositivi necessari all'infusione su una superficie piana e pulita
3	Lavare ed asciugare accuratamente le mani
4	<p>Controllare le confezioni delle siringhe pre-riempite Controllare visivamente la soluzione di Hizentra per la presenza di particelle o decolorazione, nonché la data di scadenza prima di somministrare Hizentra. Non usare soluzioni se si presentano torbide o se contengono particelle. Non usare soluzioni che sono state congelate. Somministrare la soluzione a temperatura ambiente o corporea. Una volta che la confezione della siringa pre-riempita è stata aperta, usare immediatamente la soluzione. Si prega di smaltire il pacchetto assorbitore di ossigeno (che si trova sotto la siringa).</p>



<p>5</p>	<p>Preparazione di Hizentra per l'infusione</p> <p>Le siringhe pre-riempite da 5, 10 e 20 ml sono fornite pronte all'uso. Le siringhe pre-riempite da 5 ml e 10 ml (a.1) sono completamente assemblate.</p> <p>Per le siringhe pre-riempite da 20 ml (b.1), prima dell'uso avvitare l'asta dello stantuffo (b.3) sul tappo della siringa pre-riempita con filettatura interna (b.4).</p> <p>Tutte le siringhe pre-riempite hanno un luer lock standard (a.2 e b.2), che è una connessione a vite sulla punta della siringa che consente una tenuta senza perdite.</p> <p>Se si utilizza una pompa a siringa, le siringhe pre-riempite di Hizentra possono essere posizionate direttamente nella pompa a siringa se la dimensione della siringa soddisfa i requisiti della pompa.</p> <p>Se la siringa pre-riempita può essere posizionata direttamente nella pompa, allora andare al punto 6.</p> <p>Se la dimensione della siringa pre-riempita di Hizentra non corrisponde ai requisiti della pompa, allora il contenuto della siringa pre-riempita può essere trasferito ad un'altra siringa di dimensioni specifiche per la pompa.</p>	  
<p>6</p>	<p>Preparare la linea di infusione</p> <p>Collegare la linea di infusione o il set di iniezione alla siringa. Caricare la linea di infusione in modo da eliminare tutta l'aria rimanente.</p>	
<p>7</p>	<p>Preparare il sito(i) d'infusione</p> <p>Scegliere il sito(i) d'infusione – Il numero e la posizione dei siti di infusione dipendono dal volume della dose totale. Ogni sito di infusione deve avere una distanza di almeno 5 cm dagli altri. È possibile utilizzare un numero illimitato di siti contemporaneamente</p> <p>Pulire il sito(i) d'infusione utilizzando una soluzione disinfettante cutanea. Lasciare asciugare ogni sito di iniezione prima di procedere.</p>	
<p>8</p>	<p>Inserire l'ago</p> <p>Afferrare la pelle tra due dita e inserire l'ago nel tessuto sottocutaneo.</p>	

	<p>Fissare l'ago alla pelle – Se necessario, utilizzare della garza e del nastro adesivo o una medicazione trasparente per mantenere l'ago in posizione.</p>	
9	<p>Infondere Hizentra Iniziare l'infusione. Se si utilizza una pompa per infusione, seguire le istruzioni del produttore.</p>	
10	<p>Registrare l'infusione Registrare i seguenti dati nel diario del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la data di somministrazione, • il numero di lotto del medicinale, e • il volume infuso, la velocità d'infusione, il numero e la posizione dei siti d'infusione. 	
11	<p>Pulire Dopo la somministrazione smaltire il prodotto non utilizzato e tutti i dispositivi di somministrazione usati incluso il pacchetto assorbente di ossigeno in conformità alle normative locali.</p>	

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del medicinale, si rivolga al medico o agli operatori sanitari.

Se usa più Hizentra di quanto deve

Se ritiene di aver usato una quantità eccessiva di Hizentra, si rivolga al medico il prima possibile.

Se dimentica di usare Hizentra

Se ritiene di aver dimenticato una dose, si rivolga al medico il prima possibile.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

- ▶ In casi isolati, può essere allergico (ipersensibile) alle immunoglobuline e possono verificarsi reazioni allergiche, come una caduta improvvisa della pressione arteriosa o shock (ad esempio, può avvertire stordimento, vertigini, debolezza quando si alza in piedi, freddo nelle mani e nei piedi, battito cardiaco anomalo o dolore toracico o avere la vista offuscata).
 - ▶ In casi isolati può avvertire dolore e/o gonfiore a un braccio o a una gamba con sensazione di calore nella zona interessata, cambiamento di colore della cute del braccio o della gamba, inspiegabile mancanza di respiro, dolore o malessere toracico che peggiora in caso di respirazione profonda, polso inspiegabilmente rapido, intorpidimento o debolezza di un lato del corpo, improvvisa confusione, o difficoltà nel parlare o nel comprendere possono essere segni di un coagulo di sangue.
 - ▶ In casi isolati può avere un forte mal di testa con nausea, vomito, torcicollo, febbre e sensibilità alla luce, che possono essere segni di AMS (sindrome da meningite asettica): un'inflammatione temporanea reversibile non infettiva delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale.
- ➔ Se nota tali segni durante l'infusione di Hizentra, interrompa l'infusione e si rechi immediatamente all'ospedale più vicino.

Si veda anche la sezione 2 di questo foglio illustrativo per quanto riguarda il rischio di reazioni allergiche, coaguli di sangue e AMS.

Gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici controllati sono riportati in ordine di frequenza decrescente. Gli effetti indesiderati osservati successivamente all'immissione in commercio hanno frequenza non nota:

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si osservano in più di 1 paziente su 10):

- Cefalea
- Rash
- Reazioni nel sito infusione

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si osservano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Vertigini
- Emicrania
- Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)
- Diarrea
- Dolore addominale
- Malessere (nausea)
- Vomito
- Prurito
- Orticaria
- Dolore correlato alla muscolatura e alle ossa (dolore muscoloscheletrico)
- Dolori articolari (artralgia)
- Febbre
- Stanchezza, compreso malessere generalizzato
- Dolore al petto
- Sintomi simil-influenzali
- Dolore

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si osservano in 1 - 10 pazienti su 1.000):

- Ipersensibilità
- Movimenti involontari in una o più parti del corpo (tremore, inclusa iperattività psicomotoria).
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- Rossore
- Spasmi muscolari
- Debolezza muscolare
- Brividi, compresa bassa temperatura corporea
- Risultati anomali delle analisi del sangue che indicano una diminuzione della funzionalità epatica e renale

In casi isolati possono verificarsi ulcere nel sito di infusione o sensazione di bruciore.

È possibile ridurre possibili effetti indesiderati infondendo Hizentra lentamente.

Questi effetti indesiderati possono verificarsi anche se ha già ricevuto immunoglobuline umane in passato e le ha tollerate bene.

Vedere anche paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di usare Hizentra", per ulteriori dettagli sulle circostanze che aumentano il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'operatore sanitario. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hizentra

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sull'etichetta della siringa pre-riempita dopo Scad.
- Siccome la soluzione non contiene conservanti, deve utilizzarla/infonderla il prima possibile dopo l'apertura della confezione con la siringa pre-riempita.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
- Non congelare.
- Tenere la confezione con la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda all'operatore sanitario come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hizentra

- Il **principio attivo** è l'immunoglobulina umana normale. Un ml contiene 200 mg di immunoglobuline umane normali, delle quali almeno il 98% è rappresentato da immunoglobuline di tipo G (IgG).

La percentuale approssimativa delle sottoclassi di IgG è come segue:

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

Il medicinale contiene tracce di IgA (non più di 50 microgrammi/ml).

- Gli **altri componenti** (eccipienti) sono L-prolina, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hizentra e contenuto della confezione

Hizentra è una soluzione per iniezione sottocutanea (200 mg/ml). Il colore può variare da giallo pallido a marrone chiaro.

Hizentra è disponibile in siringhe pre-riempite da 5,10 o 20 ml. Ogni siringa pre-riempita è confezionata in un blister che contiene un pacchetto assorbitoro di ossigeno per proteggere dallo scolorimento. Si prega di smaltire il pacchetto assorbitoro di ossigeno.

Hizentra è anche disponibile in flaconcini da 5, 10, 20 o 50 ml.

Confezioni

Confezioni da 1 o 10 siringhe pre-riempite.

Hizentra è anche disponibile in confezioni da 1, 10 o 20 flaconcini.

Si prega di notare che i tamponi imbevuti di alcool, gli aghi e gli altri dispositivi o dotazioni non sono contenuti nella confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D35041 Marburg

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Ísland

CSL Behring AB

Sími: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.
