

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning  
Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin, normalt (humant) (immunoglobulinum humanum normale) (SCIg).

Én ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin..... 200 mg  
(renhet: minst 98 % er immunoglobulin type G (IgG))

Hetteglass

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder: 1 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hetteglass med 10 ml oppløsning inneholder: 2 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hetteglass med 20 ml oppløsning inneholder: 4 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hetteglass med 50 ml oppløsning inneholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Ferdigfylte sprøyter

Hver ferdigfylte sprøyte med 5 ml oppløsning inneholder: 1 g humant normalt immunglobulin  
Hver ferdigfylte sprøyte med 10 ml oppløsning inneholder: 2 g humant normalt immunglobulin  
Hver ferdigfylte sprøyte med 20 ml oppløsning inneholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Fordeling på IgG-subklasser (omtrentlige verdier):

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

Maks. IgA-innhold er 50 mikrogram/ml.

Produsert av plasma fra humane donorer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hizentra inneholder ca. 250 mmol/l (område: 210 til 290) L-prolin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning.  
Løsningen er klar og svakt gul eller lysebrun.  
Hizentra har en omtrentlig osmolalitet på 380 mOsmol/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Substitusjonsterapi for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primær immunviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt. 4.4).

- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)\* eller et serum IgG-nivå på <4 g/l.

\*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid.

Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år):

- Hizentra er indisert til behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIg.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dose og doseregime er avhengige av indikasjonen.

Behandling skal startes og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av immunsvikt/CIDP med SCIG.

### Dosering

*Voksne og barn (0–18 år)*

#### *Substitusjonsterapi*

Legemidlet skal administreres subkutant.

Ved substitusjonsterapi kan det være behov for individualisering, avhengig av klinisk respons og serum IgG-nivå. Følgende doseregimer er veiledende.

Doseringsregimet bør gi et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor normalt referanseområde for populasjonens alder. Initialdose på minst 0,2 til 0,5 g/kg (1,0 til 2,5 ml/kg) kroppsvekt kan være nødvendig. Initialdosen må kanskje fordeles over flere dager. Ved stabilt IgG-nivå, gis vedlikeholdsdoser ved gjentatte intervaller for å oppnå en samlet dose pr. måned i området 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) kroppsvekt. Det kan være nødvendig å injisere hver enkelt dose på forskjellige steder på kroppen.

Minimumsnivåer bør måles og evalueres i sammenheng med pasientens kliniske respons. Avhengig av klinisk respons (f.eks. infeksjonsrate), kan justering av dosen og/eller doseintervallet vurderes for å oppnå høyere minimumsverdier.

#### *Immunmodulerende terapi hos CIDP*

Terapien med Hizentra startes opp 1 uke etter den siste IVIg-infusjonen. Den anbefalte subkutane dosen er 0,2 til 0,4 g/kg kroppsvekt per uke administrert i 1 eller 2 økter i 1 til 2 påfølgende dager. Den initielle subkutane dosen kan være omregnet i et 1:1-forhold fra den forrige IVIg-dosen (kalkulert som en ukentlig dose).

Eksempel: En IVIg-dose på 1 g/kg gitt hver tredje uke kan omregnes til en dose med Hizentra på 0,33 g/kg per uke.

Den ukentlige dosen kan oppdeles i mindre doser og administreres i ønsket antall ganger per uke. For dosering annenhver uke, skal den ukentlige dosen med Hizentra doubles.

Det kan være nødvendig å tilpasse dosen for å oppnå ønsket klinisk respons. Pasientens individuelle kliniske respons bør være den primære vurderingen ved dosejustering. Ved klinisk forverring kan dosen økes til den anbefalte maksimumsdosen på 0,4 g/kg per uke.

Vedlikeholdsterapi med Hizentra ved CIDP har ikke blitt studert i perioder lengre enn 18 måneder. Individualisering av behandlingsvarighet utover 18 måneder skal være basert på pasientens respons og påvist behov av å fortsette behandling.

Hizentra gir dokumentert bedre effekt sammenlignet med placebo etter bytte fra intravenøse immunglobuliner (IVIg). Direkte sammenlignende data for Hizentra versus IVIg er ikke tilgjengelig. Se også pkt. 5.1.

#### *Pediatrik populasjon*

Doseringen til barn og ungdom (0–18 år) er ikke annerledes enn doseringen til voksne, siden dosene for hver indikasjon gis etter kroppsvekt og justeres for klinisk effekt ved substitusjonsterapi.

Hizentra ble evaluert hos 68 pediatriske pasienter med primær immunsviktsyndrom (PID) i alderen 2 til <12 år og hos 57 ungdom i alderen 12 til <18 år. Ingen spesifikke doseringskrav var nødvendige for å oppnå ønskede nivåer av serum-IgG hos disse barna. Hizentra har ikke blitt evaluert i kliniske studier med pediatriske pasienter med CIDP som er under 18 år.

#### *Eldre*

Da dosene gis etter kroppsvekt og justeres for klinisk effekt av de ovennevnte forhold, vurderes ikke doseringen til eldre å være annerledes enn hos pasienter i alderen 18 til 65 år.

I kliniske studier ble Hizentra evaluert hos 13 personer med PID >65 år og ingen spesifikke dosejusteringer var nødvendige for å oppnå ønskede nivåer av serum-IgG.

I kliniske studier ble Hizentra evaluert hos 61 personer med CIDP >65 år og ingen spesifikke dosejusteringer var nødvendige for å oppnå ønsket klinisk utfall.

#### Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk

#### Hjemmebehandling

Subkutan infusjon for hjemmebehandling må startes og overvåkes av helsepersonale med erfaring fra veiledning av pasienter i hjemmebehandling. Hensiktsmessig infusjonsteknikk (infusjon ved hjelp av utstyr eller infusjon med manuelt trykk) velges av helsepersonell basert på den enkelte pasients medisinske situasjon og ønsker. Det skal benyttes infusjonsutstyr tilpasset subkutan administrasjon av immunglobulin. Pasienten eller en omsorgsgiver vil instrueres og få opplæring i bruk av infusjonsutstyr, føringen av behandlingsdagbok, gjenkjenning av og tiltak som skal iverksettes ved alvorlige bivirkninger.

Hizentra kan infuseres for eksempel på buken, låret, overarmen og/eller hoften. Flere infusjonsenheter kan brukes samtidig. Mengden som administreres på et spesifikt sted kan variere. Hos spedbarn og barn kan infusjonsstedet endres hver 5–15 ml. Hos voksne kan det gis doser på opptil 50 ml/sted. Det finnes ingen grense for antall infusjonssteder. Infusjonsstedene skal være minst 5 cm fra hverandre.

#### Infusjonshastighet

Hizentra kan infuseres ved hjelp av:

- infusjonsutstyr, eller
- manuelt trykk med sprøyte.

Anbefalt hastighet for første infusjon avhenger av den enkelte pasientens behov.

#### Infusjon ved hjelp av utstyr

Hastigheten for første infusjon bør ikke overstige 20 ml/time/sted.

Hvis infusjonshastigheten tolereres godt (se også pkt. 4.4), kan den gradvis økes til 35 ml/time/sted for de påfølgende to infusjonene. Hvis pasienten tolererer de første infusjonene med full dose per sted og maksimal hastighet, kan det deretter vurderes å øke infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner avhengig av pasientens behov og helsepersonalets vurdering.

#### Infusjon med manuelt trykk

Den anbefalte hastigheten for første infusjon skal ikke overstige 0,5 ml/minutt/sted (30 ml/time/sted). Ved god toleranse (se også pkt. 4.4) kan infusjonshastigheten økes til 2,0 ml/minutt/sted (120 ml/time/sted). Hvis pasienten tolererer de første infusjonene med full dose per sted og maksimal

hastighet, kan det deretter vurderes å øke infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner avhengig av pasientens behov og helsepersonalets vurdering.

Nålestørrelse 24 eller større (dvs. lavere gaugennummer) kan være nødvendig for at pasienter skal kunne infusere ved høyere hastigheter. Bruk av mindre nåler (dvs. høyere gaugennummer) kan gjøre det vanskeligere å trykke inn Hizentra manuelt. Det kan bare infuseres på ett infusjonssted per sprøyte. Hvis administrasjon med en ekstra Hizentra-sprøyte er nødvendig, skal det brukes en ny, steril injeksjonsnål og infusjonsstedet skal byttes.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet for virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

Pasienter med hyperprolinemi type I eller II.  
Hizentra må ikke gis intravaskulært.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hizentra er kun til subkutan bruk. Ved utilsiktet i.v.-administrering kan pasienter utvikle sjokk.

Anbefalt infusjonshastighet skal følges som oppgitt i pkt. 4.2 "Administrasjonsmåte". Pasienter skal overvåkes nøye og observeres med henblikk på bivirkninger gjennom hele infusjonsperioden.

Enkelte bivirkninger kan forekomme oftere hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte av immunglobulinpreparat, eller hvis det er gått mer enn åtte uker siden forrige infusjon.

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å påse at pasienter:

- ikke er overfølsomme for humant normalt immunglobulin, ved initielt å gi injeksjonen med lav hastighet (se punkt 4.2);
- overvåkes nøye med henblikk på symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt pasienter som ikke tidligere er behandlet med humant normalt immunglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt produkt, eller dersom det er gått lang tid siden forrige infusjon, bør overvåkes under den første infusjonen og den første timen etter den første infusjonen, for å avdekke mulige bivirkninger. Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaksjoner krever umiddelbar seponering. Ved sjokk skal standard medisinsk behandling igangsettes.

#### Overfølsomhet

Ekte allergiske reaksjoner er sjeldne. De kan spesielt forekomme hos pasienter med anti-IgA-antistoffer. Disse bør behandles med spesiell forsiktighet. Hos pasienter med anti-IgA-antistoffer, der behandlingen med subkutane IgG-preparater er eneste alternativ, bør bytte til Hizentra kun skje under nøye medisinsk tilsyn.

I sjeldne tilfeller kan humant normalt immunglobulin fremkalle blodtrykksfall med anafylaktisk reaksjon, selv hos pasienter som tidligere har tolerert behandling med humant normalt immunglobulin.

#### Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, deriblant hjerteinfarkt, slag, dyp venetrombose og lungeembolisme er forbundet med bruk av immunglobuliner. Forsiktighet må utvises hos pasienter med preeksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (for eksempel høy alder, hypertensjon,

diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervet eller arvelige trombofile sykdommer, pasienter som er immobile i lange perioder, alvorlig hypovolemiske pasienter, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten). Pasienter skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, deriblant kortpustethet, smerter og opphovning i armer eller ben, fokale nevrologiske mangler og brystsmerter, og skal rådes til å kontakte lege øyeblikkelig hvis det oppstår symptomer. Pasienter skal hydreres tilstrekkelig før bruk av immunglobuliner.

#### Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

AMS er rapportert med bruk av IVIg eller SCiG. Syndromet starter normalt innen noen timer til 2 dager etter behandling med immunglobuliner. AMS er karakterisert av følgende tegn og symptomer: kraftig hodepine, stivhet i nakken, søvnighet, feber, fotofobi, kvalme og brekninger. Pasienter som viser tegn og symptomer på AMS må gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, deriblant studier av cerebrospinalvæske, for å utelukke andre årsaker til meningitt. Seponering av immunglobulinbehandling kan føre til remisjon av AMS innen flere dager uten sekvele.

#### Informasjon om sikkerhet i forhold til overførbare agens

Standardtiltak for å forhindre infeksjoner ved bruk av legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma, omfatter donorutvelgelse, screening av enkeltdonasjoner og innsamlet plasma med henblikk på særskilte infeksjonsmarkører, samt effektive fremstillingsmetoder for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan faren for overføring av smittestoffer ikke fullstendig utelukkes ved administrering av legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også hittil ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som iverksettes anses som effektive for kappeklede virus som HIV, HBV og HCV, og for ikke-kappeklede virus som HAV og parvovirus B19.

Det foreligger betryggende klinisk erfaring med hensyn til at hepatitt A- eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

#### Interferens med serologisk testing

Etter infusjon av immunglobulin kan den forbigående stigningen i de forskjellige passivt overførte antistoffene i pasientens blod resultere i misvisende positive resultater i serologisk testing.

Passivt overførte antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D kan virke forstyrrende på visse serologiske tester for røde blodcelle-alloantistoffer (Coombs test).

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass/sprøyte, det vil si at det er så godt som «natriumfritt».

#### Pediatrik populasjon

De samme advarsler og forsiktighetsregler gjelder den pediatrike populasjonen.

#### Eldre

De samme advarsler og forsiktighetsregler gjelder eldre.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Vaksiner med levende, svekkede virus

Administrering av immunglobulin kan redusere effekten av vaksiner med levende svekkede virus som meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper for en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder. Etter administrering av dette legemidlet, bør det gå 3 måneder før det gis vaksiner med levende

svekket virus. Når det gjelder meslingvaksiner, vil den nedsatte effekten kunne vedvare i opptil 1 år. Derfor bør antistoffstatus kontrolleres hos pasienter som får meslingvaksine.

#### Pediatriisk populasjon

De samme interaksjonene kan oppstå i den pediatriiske populasjonen.

#### Eldre

De samme interaksjonene kan oppstå hos eldre.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er begrenset mengde data fra prospektive kliniske studier på bruk av humant normalt immunglobulin hos gravide kvinner. Derfor bør Hizentra gis med forsiktighet til gravide kvinner. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder ikke på at skadelige effekter på graviditetsforløpet eller på fosteret eller det nyfødte barnet kan forventes. Vedvarende behandling av den gravide kvinnen sikrer passiv immunitet for den nyfødte.

#### Amming

Det er begrenset mengde data fra prospektive kliniske studier på bruk av humant normalt immunglobulin hos mødre som ammer. Derfor bør Hizentra gis med forsiktighet til mødre som ammer. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder ikke på at skadelige effekter på det nyfødte barnet kan forventes. Immunglobulin skilles ut i morsmelk og kan bidra til overføring av beskyttende antistoffer til det nyfødte barnet.

#### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at ingen skadelige effekter på fertilitet kan forventes.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Hizentra har liten påvirkning på evnen til kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever bivirkninger under behandling bør vente til disse bivirkningene er over innen man kjører eller bruker maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkninger som frysninger, hodepine, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderat ryggsmerte kan forekomme.

Humant normalt immunglobulin kan i sjeldne tilfeller føre til plutselig blodtrykksfall og i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonssteder: hevelse, sårhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett.

Se pkt. 4.4 for informasjon om sikkerhet i forhold til overførbare agens.

#### Bivirkningstabell:

Bivirkninger er innhentet i kliniske studier for Hizentra fra 7 fase III-studier med pasienter med primær immunsvikt (n = 231), 2 fase IV-studier med pasienter med PID (n = 74), 1 fase III-studie (n = 115) og 1 forlengelsesstudie (n = 82) med pasienter med CIDP (total n = 502 pasienter; 26 646 infusjoner).

Bivirkningene rapportert i disse kliniske studiene er oppsummert og kategorisert i henhold til MedDRA- database for organklassesystem (SOC og foretrukket term) og frekvens nedenfor.

Frekvens per pasient eller per infusjon er evaluert med følgende kriterier: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Spontane bivirkningsrapporter etter markedsføring er plassert i frekvenskategori som ikke kjent.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende frekvens.

**Frekvensen av bivirkninger (Adverse Drug Reaction - ADR) relatert til Hizentra fra kliniske studier og overvåkning etter markedsføring, rapportert per pasient eller per infusjon**



<b>Organklasse-system (SOC, MedDRA)</b>	<b>Bivirkninger (MedDRA-foretrukne termer, PTer)</b>	<b>Bivirkningsfrekvenskategorier per pasient</b>	<b>Bivirkningsfrekvenskategorier per infusjon</b>
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Svimmelhet, migrene	Vanlige	Sjeldne
	Tremor (inkludert psykomotorisk hyperaktivitet)	Mindre vanlige	Sjeldne
	Aseptisk meningitt	Mindre vanlige	Svært sjeldne
	Brennende følelse	Ikke kjent	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige	Sjeldne
	Sprutrødming	Mindre vanlige	Sjeldne
	Emboliske- og trombotiske hendelser	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, magesmerter	Vanlige	Mindre vanlige
	Kvalme, oppkast	Vanlige	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Pruritus, urticaria	Vanlige	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskel/skjelett, artralgi	Vanlige	Mindre vanlige
	Muskelkramper, muskelsvakhet	Mindre vanlige	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon ved infusjonssted	Svært vanlige	Svært vanlige
	Fatigue (inkludert malaise), pyreksi	Vanlige	Mindre vanlige
	Brystsmerter, influensalignende sykdom, smerter	Vanlige	Sjeldne
	Frysninger (inkludert hypotermi)	Mindre vanlige	Sjeldne
	Ulcus ved infusjonssted	Ikke kjent	Ikke kjent
Undersøkelser	Forhøyet kreatinin i blod	Mindre vanlige	Sjeldne

### Pediatrik populasjon

Kliniske studier med Hizentra viste en lignende total sikkerhetsprofil hos pediatriske og voksne pasienter med PID.

Hizentra ble ikke evaluert i kliniske studier hos pediatriske pasienter med CIDP under 18 år.

### Eldre

De samme bivirkningene kan oppstå hos eldre. Data som er tilgjengelig fra kliniske studier viste ingen forskjell i sikkerhetsprofilen for pasienter  $\geq 65$  år og for yngre pasienter.

Erfaring med Hizentra etter markedsføring hos pasienter  $\geq 65$  år viser generelt en lik sikkerhetsprofil for denne aldersgruppen og yngre pasienter.

Se pkt. 4.4 for detaljer om risikofaktorer og overvåkningsanbefalinger.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Konsekvensene av overdose er ikke kjent.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsera og immunglobuliner: immunglobulin, normal human til ekstravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA01.

Humant normalt immunglobulin inneholder hovedsakelig globulin G (IgG) med et bredt spektrum av antistoffer mot infeksiose agens.

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i normalbefolkningen. Det produseres vanligvis av oppsamlet plasma fra minst 1000 donorer. Det har en fordeling av immunglobulin G-subklasser som er nær proporsjonalt med det som finnes i naturlig humant plasma.

### Virkningsmekanisme

Ved immunsivikt kan tilstrekkelige doser av Hizentra gjenopprette unormalt lave antistoffnivåer av immunglobulin G til normalområdet og dermed hjelpe mot infeksjoner.

Virkningsmekanismen ved andre indikasjoner enn erstatningsterapi er ikke fullt ut klarlagt, men den omfatter immunmodulerende effekter.

### **PID**

I den europeiske pivotale, prospektive, åpne multisenterstudien med én arm ble totalt 51 pasienter med primær immunsviktsyndrom, fra 3 til 60 år, behandlet med Hizentra i opptil 41 uker. Gjennomsnittlig dose pr. uke var 0,12 g/kg kroppsvekt. Gjennomsnittlig minimumsnivå av IgG før neste dosering var 7,99 – 8,25 g/l gjennom hele behandlingsperioden. Forsøkspersonene fikk totalt 1831 ukentlige Hizentra-infusjoner.

I den amerikanske prospektive, åpne multisenterstudien med én arm ble totalt 49 pasienter med primær immunsviktsyndrom, fra 5 til 72 år, behandlet med Hizentra i opptil 15 måneder.

Gjennomsnittlig dose pr. uke var 0,23 g/kg kroppsvekt. Gjennomsnittlig minimumsnivå av IgG før neste dosering var 12,53 g/l gjennom hele behandlingsperioden. Forsøkspersonene fikk totalt 2264 ukentlige Hizentra-infusjoner.

Ingen alvorlige bakterielle infeksjoner ble rapportert hos forsøkspersonene under effektregistreringen i kliniske studier.

Til å vurdere sikkerheten og tolerabiliteten ved høyere infusjonshastigheter gitt ved hjelp av manuelt trykk og pumpeassistert administrasjon, deltok 49 pasienter med PID fra 2 til 75 år i en åpen, multisenter, ikke-randomisert fase IV HILO-studie (Hizentra Label Optimization) med parallell arm og ble behandlet med Hizentra i minst 12 uker (11 pediatriske pasienter fra 2 til <18 år, 35 voksne pasienter fra 18 til 65 år og 3 geriatriske pasienter >65 år). I den første pasientgruppen som fikk Hizentra via teknikken med manuelt trykk (n = 16), ble det administrert 2 til 7 infusjoner per uke med infusjonshastigheter på 30, 60 og 120 ml/time/sted (se pkt. 4.2). I den andre pasientgruppen som fikk Hizentra via pumpeassistert administrasjon (n = 18), ble det administrert ukentlige Hizentra-infusjoner med infusjonshastigheter på 25, 50, 75 og 100 ml/time/sted. I en tredje gruppe ble det i tillegg evaluert infusjonsvolumer på 25, 40 og 50 ml per sted ved pumpeassistert administrasjon av ukentlige Hizentra-doser (n = 15). I alle tre gruppene ble hver infusjonsparameter brukt i 4 uker, og deretter kunne pasienter som hadde fullført påkrevd minimumsantall med gyldige infusjoner, bytte til den neste høyere infusjonsparameteren.

Det primære endepunktet var prosentandelen av pasienter som responderte på en høyere infusjonsparameter:

Gruppe	Infusjonsparameter og responsrate (%)			
	30 ml/time/sted	60 ml/time/sted	120 ml/time/sted	-
1. Infusjonshastigheter med manuelt trykk	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. Pumpeassisterte infusjonshastigheter	25 ml/time/sted	50 ml/time/sted	75 ml/time/sted	100 ml/time/sted
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. Pumpeassisterte volumer	25 ml/sted	40 ml/sted	50 ml/sted	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Respondent: I den pumpeassisterte gruppen var det en pasient som gjennomførte  $\geq 3$  gyldige infusjoner av 4 for en infusjonsparameter; i gruppen med manuelt trykk var det en pasient som gjennomførte  $\geq 60$  % av gyldige infusjoner for en infusjonsparameter. En infusjon ble ansett som gyldig hvis  $\geq 95$  % av den planlagte infusjonshastigheten/volum per  $\geq 1$  infusjonssted ble oppnådd.

Totalt var antallet infusjoner uten alvorlige lokale reaksjoner versus det totale antallet infusjoner (tolerabilitet) på  $\geq 0,98$  i alle grupper for alle infusjonsparametere. Ingen klinisk relevante forskjeller i serumet IgG laveste (trough) konsentrasjoner ble observert mellom baseline på dag 1 og slutten av studien hos alle pasienter.

#### CIDP

Sikkerheten, effekten og toleransen av Hizentra hos pasienter med CIDP har blitt vurdert i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, parallell gruppe-, fase III PATH [polynevropati og behandling med Hizentra] multisenterstudie. 172 voksne med påvist eller med sannsynlig CIDP, som tidligere var blitt behandlet med og responderte på IVIg, ble randomisert i grupper for ukentlig 0,2 g/kg kroppsvekt Hizentra, ukentlig 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra eller placebo, og ble fulgt i påfølgende 24 uker. Gjennomsnittlig eksponeringsvarighet var 118,9 dager for 0,2 g/kg kroppsvekt og 129 dager for 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra-gruppene (maksimal eksponering var henholdsvis opp til 167 og 166 dager for hver gruppe). Pasientene brukte generelt 4 infusjonssteder parallelt (opptil 8 steder parallelt). Totalt mottok 57 pasienter 1514 infusjoner i placebogruppen, 57 pasienter mottok 2007 infusjoner i 0,2 g/kg kroppsvekt Hizentra-gruppen, og 58 pasienter mottok 2218 infusjoner i 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra-gruppen (totalt 5739 infusjoner).

Det primære effektendepunktet var prosentdelen av pasientene som hadde et CIDP-tilbakefall (definert som et  $\geq 1$ -poengs økning i justert INCAT-score [Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment] sammenlignet med baseline) eller som ble ekskludert av andre årsaker i behandlingsperioden med Hizentra.

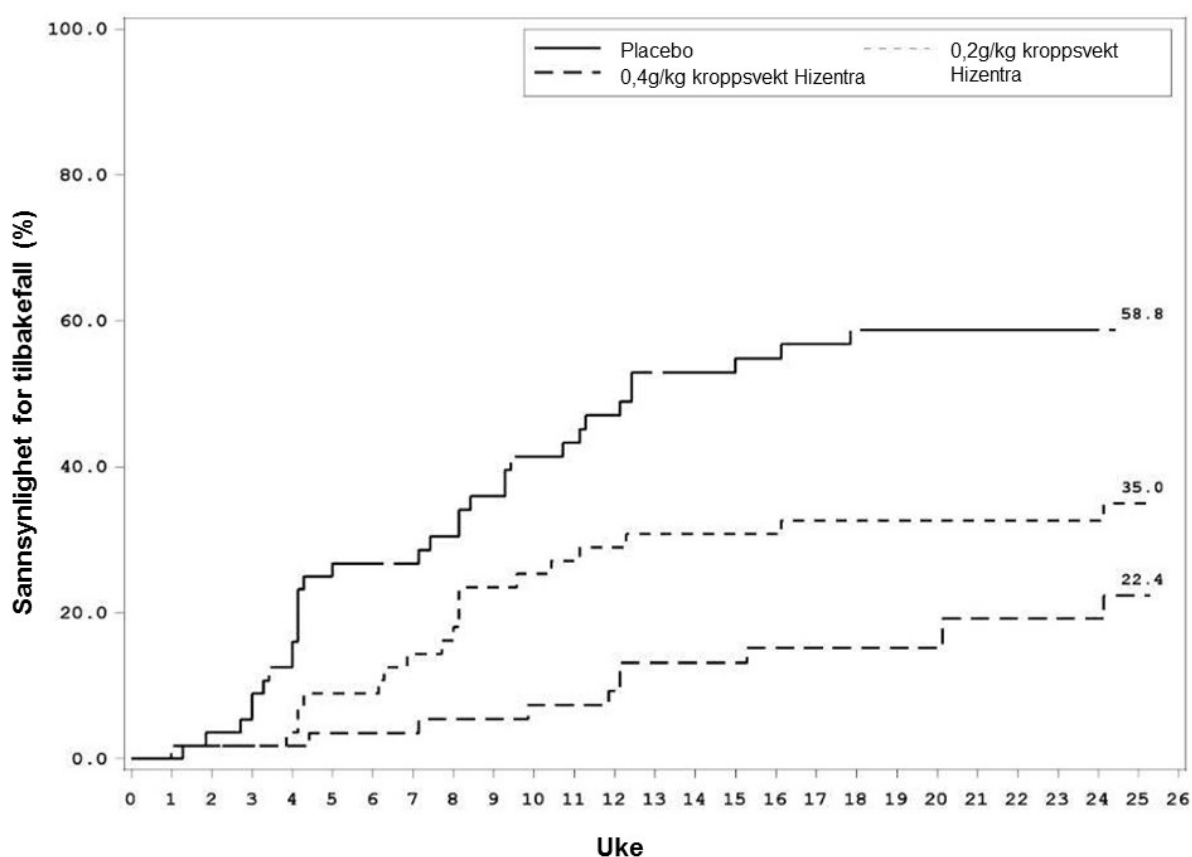
Begge Hizentra-dosene demonstrerte overlegenhet ovenfor placebo for det primære endepunktet. En statistisk signifikant nedre prosentdel av pasienter behandlet med Hizentra, 32,8 % for 0,4 g/kg kroppsvekt og 38,6 % for 0,2 g/kg kroppsvekt, hadde CIDP-tilbakefall eller ble ekskludert av andre årsaker sammenlignet med 63,2 % pasienter behandlet med placebo (henholdsvis  $p < 0,001$  eller  $p =$

0,007). Da det bare ble vurdert tilbakefall, var CIDP-tilbakefallshastigheten 19,0 % for 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra og 33,3 % for 0,2 g/kg kroppsvekt Hizentra sammenlignet med 56,1 % for placebo (henholdsvis  $p < 0,001$  eller  $p = 0,012$ ). Videre, forhindret Hizentra tilbakefall hos 81 % og 67 % av forsøkspersonene i henholdsvis 0,4 g/kg kroppsvekt- og 0,2 g/kg kroppsvekt-gruppen, mens 44 % av forsøkspersonene i placebogruppen forble tilbakefallsfrie.

Tid til CIDP-tilbakefall (figur 1) ble evaluert, og de tilsvarende sannsynlighetene for CIDP-tilbakefall basert på Kaplan-Meier estimater var: placebo, 58,8 %; 0,2 g/kg kroppsvekt Hizentra, 35,0 %; og 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra, 22,4 %. Fareforholdene (95 % KI) for den lavere dosen og høyere dosen sammenlignet med placebo var henholdsvis 0,48 (0,27, 0,85) og 0,25 (0,12, 0,49).

Den observerte forskjellen mellom 0,2 g/kg kroppsvekt- og 0,4 g/kg kroppsvekt Hizentra-gruppene nådde ikke statistisk signifikans.

Figur 1. Kaplan-Meier plottid til CIDP-tilbakefall



Med hensyn på effekt-scores (INCAT-score, gjennomsnittlig gripestyrke, og Medical Research Council totalscore), forble pasienter i begge Hizentra-doseringsgruppene stabile mens pasienter i placebogruppen ble forverret. Pasienter i gruppen med høy dose Hizentra forble stabile i R-ODS-delskala (Rasch-built Overall Disability Scale). Elektrofysiologiske parametere i begge Hizentra-doseringsgruppene forble stabile.

En fase III, multisenter, 48-ukers åpen forlengelsesstudie med 82 CIDP-pasienter fra PATH-studien. Forlengelsesstudien undersøkte langsiktig sikkerhet og effekt av vedlikeholdsbehandling med Hizentra gitt som to ukentlige doser, 0,2 g/kg og 0,4 g/kg kroppsvekt. På grunn av studiedesignet kunne samme person få begge dosene i løpet av studien; 72 personer fikk doser på 0,4 g/kg og 73 personer fikk doser på 0,2 g/kg i løpet av evalueringsperioden for effekt. Gjennomsnittlig evalueringsperiode for effekt var 125,8 dager (intervall: 1–330) hos gruppen med 0,2 g/kg kroppsvekt, og 196,1 dager (intervall: 1–330) hos gruppen med 0,4 g/kg kroppsvekt. Pasienter som fullførte den pivotale PATH-studien uten

tilbakefall på dosen 0,4 kg/kg kroppsvekt og som først fikk denne dosen i forlengelsesstudien, hadde en tilbakefallsrate på 5,6 % (1/18 pasienter). Av alle pasienter som fikk 0,4 g/kg kroppsvekt i PATH-forlengelsesstudien, fikk 9,7 % (7/72 pasienter) tilbakefall. Pasienter som fullførte PATH-studien uten tilbakefall på dosen 0,2 g/kg kroppsvekt og som først fikk denne dosen i forlengelsesstudien, hadde en tilbakefallsrate på 50 % (3/6 pasienter). For alle pasienter som fikk 0,2 g/kg kroppsvekt i forlengelsesstudien, fikk 47,9 % (35/73 pasienter) tilbakefall. Av de pasientene i forlengelsesstudien som fullførte PATH-studien på en av dosene var nedtitrering fra 0,4 g/kg kroppsvekt til 0,2 g/kg kroppsvekt mulig hos 67,9 % av pasientene (19/28), uten forekomst av tilbakefall. Alle de 9 pasientene med tilbakefall ble restituert innen 4 uker etter behandling med dosen på 0,4 g/kg kroppsvekt. Gripestyrke, MRC-totalskår og R-ODS-prosentilskår forble stabile sammenlignet med baseline for de pasienter som ikke fikk tilbakefall i forlengelsesstudien.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt til Hizentra er fastslått hos pediatrike pasienter fra 2 til 18 år. Hizentra ble evaluert hos 68 pediatrike pasienter med PID fra 2 til <12 år og hos 57 pediatrike pasienter fra 12 til <18 år. Det var ingen forskjeller i profilene for farmakokinetikk, sikkerhet og effekt sammenlignet med hos voksne personer. Ingen spesifikke dosejusteringer for pediatrike pasienter var nødvendige for å oppnå ønskede IgGnivåer i serum. Det ble ikke observert forskjeller innen farmakodynamiske egenskaper mellom pasienter i den voksne og pediatrike studien med PID.

Hizentra har ikke blitt evaluert i kliniske studier hos pediatrike pasienter med CIDP som er under 18 år.

### Eldre

Det ble ikke observert forskjeller i sikkerhet og effekt mellom pasienter med PID >65 år og pasienter med PID fra 18 til 65 år. I de kliniske studiene ble Hizentra evaluert hos 13 pasienter med PID >65 år. Det ble ikke observert forskjeller i sikkerhet og effekt mellom pasienter med CIDP >65 år og pasienter med CIDP fra 18 til 65 år. I de kliniske studiene ble 61 pasienter med CIDP >65 år behandlet med Hizentra.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon og distribusjon*

Høyeste serumnivå nås ca. 2 dager etter subkutan administrering av Hizentra.

### *Eliminasjon*

IgG og IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikulo-endoteliale systemet.

### PID

I en klinisk fase III-studie med Hizentra (n=46), oppnådde forsøkspersonene vedvarende forbedret minimumsnivå før neste dosering (medianverdi på 8,1 g/l) over en periode på 29 uker med ukentlige doser på 0,06 til 0,24 g/kg kroppsvekt.

Simuleringer med empiriske populasjonsfarmakokinetiske modeller tydet på at sammenlignbare IgG eksponeringsnivåer ( $AUC_{0-14\text{dager}}$ ,  $C_{\min 14\text{dager}}$ ) kan oppnås dersom Hizentra administreres subkutan annenhver uke med dobbelt ukedose ved vedlikeholdsbehandlingen.

Disse simuleringene antydte videre at sammenlignbare serum IgG-bunnverdier kan oppnås når den ukentlige vedlikeholdsdosen med Hizentra administreres i proporsjonale mengder oftere enn én gang i uken (f.eks. 2 ganger per uke, 3 ganger per uke, 5 ganger per uke eller daglig).

Simulering av 2-3 manglende daglige doser resulterte i en median reduksjon av serum IgG-nivået på  $\leq 4\%$  sammenlignet med konsekvent daglig dosering. Ved å erstatte manglende doser når daglig dosering ble gjenopptatt, ble median konsentrasjonsprofil gjenopprettet innen 2 til 3 dager. Det tok imidlertid opptil 5-6 uker før bunnverdien av IgG nådde steady state hvis manglende doser ikke ble erstattet ved gjenopptak av dosering.

### Pediatrik populasjon

Det ble ikke observert forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom voksne og pediatriske studiepasienter med PID.

### Eldre

Det ble ikke observert forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom pasienter med PID >65 år og pasienter fra 18 til 65 år.

### CIDP

I PATH-studien, oppnådde forsøkspersonene (n = 172) vedvarende trough-konsentrasjon over en periode på 24 uker da de mottok ukentlige doser på henholdsvis 0,2 g/kg kroppsvekt og 0,4 g/kg kroppsvekt. Gjennomsnittlig (SD) IgG trough-konsentrasjon etter Hizentra-behandling i 0,4 g/kg kroppsvekt-gruppen var 20,4 (3,24) g/l og 15,4 (3,06) g/l i 0,2 g/kg kroppsvekt-gruppen. Simuleringer med populasjonsfarmakokinetiske modeller i PATH-studien antyder at en sammenlignbar IgG-eksponering ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-14}$  dager,  $C_{min}$ , 14 dager) oppnås når den dobbelte, ukentlige Hizentra-dosen administreres annenhver uke hos CIDP-pasienter. Disse simuleringene antyder videre at en sammenlignbar IgG-eksponering er tilsvarende oppnådd når den ukentlige vedlikeholdsdosen av Hizentra er oppdelt i flere, mer frekvente doser (2 til 7 ganger per uke) i CIDP-pasientpopulasjonen.

### Pediatrik populasjon

Hizentra har ikke blitt evaluert i kliniske studier hos pediatriske pasienter med CIDP som er under 18 år.

### Eldre

Det ble ikke observert forskjeller i farmakokinetiske parametere mellom pasienter med CIDP >65 år og pasienter fra 18 til 65 år.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Immunglobuliner er en normal bestanddel av menneskekroppen. L-prolin er en fysiologisk, ikke-essensiell aminosyre.

Sikkerheten av Hizentra er vurdert i flere prekliniske studier, med særlig referanse til hjelpestoffet L-prolin. Ikke-kliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker ut fra sikkerhetsfarmakologiske studier og toksisitetstudier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

L-prolin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker  
Saltsyre (til pH-justering)Natriumhydroksid (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder.

Etter at hetteglasset eller den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten er åpnet skal oppløsningen brukes umiddelbart.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset eller den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Hetteglass

5, 10 eller 20 ml oppløsning i hetteglass (type I-glass) og 50 ml oppløsning i hetteglass (type II-glass), med propp (halobutyl), hette (krympehette av aluminium) og lokk til å vippe av (plast).

Pakningsstørrelser á 1, 10 eller 20 hetteglass:

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

10 g / 50 ml

### Ferdigfylte sprøyter

5, 10 eller 20 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (syklisk olefin-kopolymer (COC)) pakket i blister med en oksygenabsorberende pose

Pakningsstørrelser á 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter:

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

Alkoholservietter, nåler og annet forbruksmateriell eller utstyr finnes ikke i pakken.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hizentra leveres som bruksklar oppløsning i hetteglass eller ferdigfylte sprøyter til engangsbruk. Siden oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, skal Hizentra brukes/administreres så snart som mulig etter at hetteglasset eller den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten er åpnet.

Legemidlet skal ha oppnådd romtemperatur eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen skal være klar og svakt gul eller lysebrun.

Oppløsninger skal ikke brukes hvis de er uklare eller inneholder bunnfall.

Ikke anvendt legemiddel, avfall samt den oksygenabsorberende posen bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Hetteglass

EU/1/11/687/001

EU/1/11/687/002

EU/1/11/687/003

EU/1/11/687/004

EU/1/11/687/005

EU/1/11/687/006

EU/1/11/687/010

EU/1/11/687/011

EU/1/11/687/012

EU/1/11/687/013

EU/1/11/687/014

Ferdigfylte sprøyter

EU/1/11/687/015

EU/1/11/687/016

EU/1/11/687/017

EU/1/11/687/018

EU/1/11/687/019

EU/1/11/687/020

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. april 2011

Dato for første fornyelse: 18. februar 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
CH-3000 Bern 22  
Sveits

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlige for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG (hetteglass)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning  
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin 200 mg

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

IgA.....  $\leq 50$  mikrogram

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-prolin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.  
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

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

Hetteglass



#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke injiseres intravaskulært.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG (ferdigfylt sprøyte)

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin 200 mg

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

IgA.....  $\leq 50$  mikrogram

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-prolin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.  
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Ferdigfylt(e) sprøyte(r)



#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke injiseres intravaskulært.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml ferdigfylt sprøyte  
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml ferdigfylte sprøyter  
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml ferdigfylt sprøyte  
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml ferdigfylte sprøyter  
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml ferdigfylte sprøyter  
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION PÅ BLINDESKRIFT**

Hizentra

1 g

2 g

4 g

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning immunoglobulinum humanum normale (SCIg)  
Kun til subkutan bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

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

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
immunoglobulinum humanum normale (SCIg)  
Kun til subkutan bruk.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

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

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning**  
immunglobulin, normalt (humant) (immunoglobulinum humanum normale) (SCIg = Subcutaneous Immunoglobulin)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller helsepersonell hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt helsepersonell dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Hizentra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hizentra
3. Hvordan du bruker Hizentra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hizentra
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Hizentra er, og hva det brukes mot**

#### **Hva Hizentra er**

Hizentra tilhører legemiddelgruppen som kalles humane normale immunglobuliner. Immunglobuliner er også kjent som antistoffer og er blodproteiner som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

#### **Hvordan Hizentra virker**

Hizentra inneholder immunglobuliner som er fremstilt av blod fra friske personer. Immunglobuliner produseres av menneskekroppens immunsystem. De hjelper kroppen med å motkjempe infeksjoner forårsaket av bakterier og virus eller vedlikeholde balansen i immunsystemet (kjent som immunmodulering). Legemidlet virker på akkurat samme måte som immunglobuliner som finnes naturlig i blodet.

#### **Hva Hizentra brukes mot**

##### *Substitusjonsterapi*

Hizentra brukes for å heve unormalt lave immunglobulinnivåer i blodet til normale nivåer (substitusjonsbehandling). Legemidlet brukes hos voksne og barn (0-18 år) i følgende situasjoner:

1. Behandling av pasienter som er født med redusert eller manglende evne til å produsere immunglobuliner (primær immunsvikt). Dette inkluderer forhold som:
  - lave nivåer av immunglobuliner (hypogammaglobulinemi) eller fravær av immunglobuliner (agammaglobulinemi) i blodet
  - kombinasjon av lave nivåer av immunglobuliner, hyppige infeksjoner og manglende evne til å produsere tilstrekkelige nivåer av antistoffer etter vaksinasjon (vanlig variabel immunsvikt)
  - kombinasjon av lavt nivå eller fravær av immunglobuliner og fraværende eller ikke-fungerende immunceller (alvorlig kombinert immunsvikt)
  - mangel på visse subklasser av immunglobulin G, som forårsaker tilbakevendende infeksjoner.

2. Behandling av pasienter med lave eller dysfunksjonelle immunglobulinnivåer pga. ervervede tilstander (sekundær immunsvekt), som opplever alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner som skyldes et svekket immunforsvar som følge av andre tilstander eller behandlinger.

#### *Immunmodulerende terapi hos CIDP-pasienter*

Hizentra er også brukt hos pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP), en type av autoimmun sykdom. CIDP er kjennetegnet av kronisk betennelse i de perifere nervene, som forårsaker muskelsvakhet og/eller nummenhet hovedsakelig i ben og armer. Det tenkes at kroppens forsvarsangrep fremhever en slik betennelse, og immunglobulinene tilstede i Hizentra hjelper med å beskytte nervene fra å bli angrepet (immunmodulerende terapi).

## 2. Hva du må vite før du bruker Hizentra

Hizentra skal **IKKE** infuseres:

- ▶ hvis du er allergisk overfor humane immunglobuliner, polysorbat 80 eller L-prolin.
  - ➔ Fortell det til legen eller helsepersonellet før behandlingen starter hvis du tidligere har opplevd intoleranse overfor en av disse komponentene.
- ▶ dersom du lider av hyperprolinemi (en genetisk sykdom som fører til høyt nivå av aminosyren prolin i blodet).
- ▶ inn i en blodåre.

### Advarsler og forsiktighetsregler

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell før du bruker Hizentra.

Du kan være allergisk (overfølsom) overfor immunglobuliner uten å vite det. Virkelig allergiske reaksjoner er imidlertid sjeldne. De kan forekomme selv om du tidligere har fått humane immunglobuliner og tålt det godt. Det kan skje, spesielt hvis du ikke har nok av immunglobulin type A (IgA) i blodet (IgA-svekt).

- ➔ Fortell det til legen eller helsepersonellet før behandling hvis du har mangel på immunglobulin type A (IgA). Hizentra inneholder restmengder av IgA, som kan føre til en allergisk reaksjon. I disse sjeldne tilfellene kan allergiske reaksjoner forekomme, for eksempel et plutselig fall i blodtrykk (se også pkt. 4. "Mulige bivirkninger").
  - ➔ Hvis du merker slike reaksjoner under Hizentra-infusjonen, stopp infusjonen og ta kontakt med lege din eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart.

- ➔ Fortell legen din hvis du har en historie med hjerte- eller blodkarsykdom eller blodpropp, har tykt blod, eller har vært immobil i en periode. Disse faktorene kan øke risikoen din for å få en blodpropp etter bruk av Hizentra. Fortell også legen hvilke legemidler du bruker, siden noen legemidler, for eksempel de som inneholder hormonet østrogen (for eksempel p-piller), kan øke risikoen for å utvikle en blodpropp. Kontakt lege øyeblikkelig hvis du opplever tegn og symptomer som kortpustethet, brystmerter, smerter og opphovning i armer og ben, svakhet eller nummenhet på én side av kroppen etter bruk av Hizentra.

- ➔ Kontakt legen din hvis du opplever følgende tegn og symptomer: Kraftig hodepine, stivhet i nakken, søvnighet, feber, lysfølsomhet, kvalme og oppkast etter bruk av Hizentra. Legen vil avgjøre om flere tester er nødvendig og om bruken av Hizentra skal fortsette.

### Helsepersonellet vil unngå potensielle komplikasjoner ved å påse at:

- ▶ du ikke er overfølsom overfor humant normalt immunglobulin.  
Legemidlet må injiseres langsomt til å begynne med. Anbefalt injeksjonshastighet må følges nøye (se pkt. 3. "Hvordan du bruker Hizentra").
- ▶ du overvåkes nøye med hensyn til alle symptomer, gjennom hele infusjonsperioden, særlig hvis:
  - du får humant normalt immunglobulin for første gang
  - du har byttet fra et annet legemiddel
  - det har vært et langt opphold siden forrige infusjon.I slike tilfeller bør du overvåkes nøye under den første infusjonen og i en time etterpå.



Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter hver infusjon.

### **Andre legemidler og Hizentra**

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- ➔ Du må ikke blande andre legemidler med Hizentra.
- ➔ Gi beskjed til vaksinasjonslegen før du får en vaksine om din behandling med Hizentra. Hizentra kan svekke virkningen av levende virusvaksiner f.eks. mot meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper. Etter at du har fått dette legemidlet, må du kanskje vente i opptil 3 måneder før du kan få en levende svekket vaksine. Når det gjelder meslingvaksine, kan den nedsatte effekten vedvare i opptil 1 år.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil avgjøre om du kan få Hizentra under graviditeten eller når du ammer.

Ingen kliniske studier er utført med Hizentra hos gravide kvinner. Legemidler som inneholder immunglobuliner er imidlertid brukt av gravide eller ammende kvinner i årevis, uten at det er observert noen skadelig effekt på graviditetsforløpet eller barnet.

Hvis du ammer og får Hizentra, kan immunglobuliner i legemidlet også forekomme i morsmelken. Derfor kan barnet være beskyttet mot visse infeksjoner.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Pasienter kan oppleve bivirkninger, som svimmelhet eller kvalme, under behandling med Hizentra som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Om dette skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner fram til disse bivirkningene har forsvunnet.

### **Hizentra inneholder prolin**

Du må ikke ta Hizentra hvis du lider av hyperprolinemi. (Se også pkt. 2 "Hva du må vite før du bruker Hizentra"). Fortell legen om det før behandlingen.

### **Annen viktig informasjon om Hizentra**

#### Blodprøver

Når du har fått Hizentra, kan resultatene av enkelte blodprøver (serologiske tester) være påvirket i en viss tid.

- ➔ Fortell legen din om behandlingen med Hizentra før det tas noen blodprøve.

#### Informasjon om hva Hizentra er laget av

Hizentra er laget av humant blodplasma (dette er væskedelen av blodet). Når det fremstilles legemidler av humant blod eller plasma, brukes det forskjellige metoder for å forhindre at smitte overføres til pasientene. Disse omfatter:

- nøye utvalg av blod- og plasmagivere, slik at risiko for infeksjoner utelukkes, og
- hver enkelt donasjon og alt innsamlet plasma testes med henblikk på virus/infeksjoner.

Produsenter av slike legemidler vil også legge inn trinn i behandlingsprosessen av blod eller plasma som deaktiverer eller fjerner virus. Til tross for disse tiltakene, kan ikke muligheten for overføring av infeksjon utelukkes helt når legemidler som er laget av humant blod eller plasma gis. Dette gjelder også alle ukjente eller nye virus eller andre typer infeksjoner.

Metodene som brukes, anses å være effektive mot kappekleddede virus, som humant immunsviktvirus (HIV, AIDS-viruset), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus (leverbetennelse) og for ikke-kappekleddede hepatitt A-virus og parvovirus B19.

- ➔ Det anbefales sterkt at hver gang du får en dose Hizentra, noteres navn og batchnummer (Lot) på legemidlet, for å føre en oversikt over de benyttede batchene (se pkt. 3 "Hvordan du bruker Hizentra").

### **Hizentra inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass/sprøyte, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

### **3. Hvordan du bruker Hizentra**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

#### **Dosering**

Legen vil beregne riktig dose avhengig av vekten din og din respons på behandlingen.

Dosen eller doseringsintervall skal ikke endres uten at du rådfører deg med legen din.

Hvis du mener at du bør ta Hizentra mer eller mindre hyppig, snakk med legen din.

Hvis du tror at du har glemt en dose, snakk med legen din så snart som mulig.

#### *Substitusjonsterapi*

Legen vil bestemme om du i begynnelsen trenger en startdose (for voksne og barn) på minst 1 til 2,5 ml/kg kroppsvekt fordelt over flere dager. Deretter kan vedlikeholdsdoser bli gitt med jevne mellomrom, fra daglig til én gang annenhver uke, for å oppnå en samlet månedlig dose på ca. 2 til 4 ml/kg kroppsvekt. Legen din kan justere dosen basert på responsen på behandlingen.

#### *Immunmodulerende terapi*

Legen din vil starte behandlingen med Hizentra 1 uke etter din siste intravenøse immunoglobulininfusjon. Du vil få en ukentlig dose på 1,0 til 2,0 ml/kg kroppsvekt gitt under huden (subkutant). Det er legen din som bestemmer din ukentlige Hizentra-dose. Den ukentlige vedlikeholdsdosen kan deles opp i mindre doser og gis så ofte som nødvendig i løpet av uken. Ved dosering annenhver uke, kommer legen din til å doble den ukentlige Hizentra-dosen. Helsepersonellet på sykehuset kan justere dosen basert på din respons på behandlingen.

#### **Administrasjonsmåte og administrasjonsvei**

I tilfelle hjemmebehandling skal denne startes av helsepersonell som har erfaring med behandling av immunsvikt/CIDP med SCIg og med veiledning av pasienter i hjemmebehandling.

Du vil bli instruert og få opplæring i:

- aseptiske infusjonsteknikker
- føringen av en behandlingsdagbok og
- tiltak som skal iverksettes ved alvorlige bivirkninger.

#### **Infusjonssted(er)**

- Hizentra skal kun gis under huden.
- Du kan infusere Hizentra for eksempel på buken, låret, overarmen og hoften. Hvis store doser skal gis (> 50 ml), prøv å dele opp infusjonen på flere steder.
- Du kan bruke et ubegrenset antall infusjonssteder samtidig. Det bør være en avstand på minst 5 cm mellom infusjonsstedene.
- Dersom du vil bruke en utstyrsassistert infusjonsteknikk (f.eks. pumpeassistert infusjon), kan du bruke flere infusjonsutstyr samtidig.
- Dersom du vil gjøre infusjonen ved å bruke manuelt trykk og sprøyte, kan du bare bruke ett infusjonssted per sprøyte. Hvis du har behov for å bruke en ekstra Hizentra-sprøyte, må du bruke en ny, steril injeksjonsnål og bytte infusjonssted.
- Du kan variere volumet av legemidlet som du infuserer i ett enkelt sted.

#### **Infusjonshastighet(er)**

Legen din vil velge riktig infusjonsteknikk og infusjonshastighet for deg basert på din individuelle dose, doseringshyppighet og legemiddeltoleranse.

Utstyrsassistert infusjon:

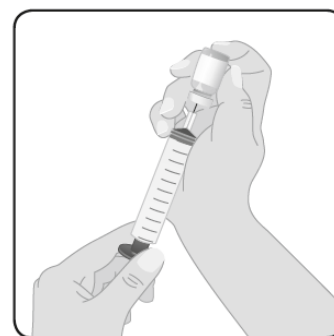
Anbefalt første infusjonshastighet er opptil 20 ml/time/infusjonssted. Hvis infusjonshastigheten tolereres godt, kan den økes gradvis til 35 ml/time/infusjonssted for de to påfølgende infusjonene. Deretter kan infusjonshastigheten økes ytterligere i henhold til din toleranse.

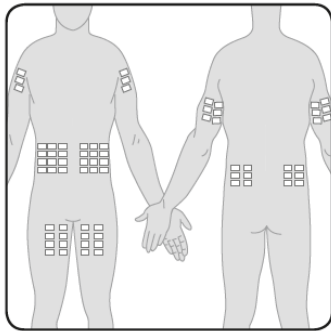
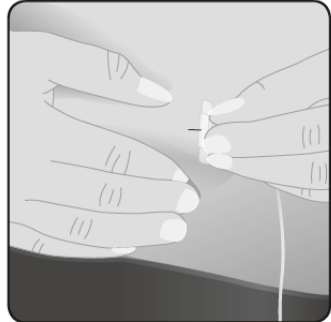
Infusjon med manuelt trykk:

Den anbefalte hastigheten for første infusjon er opp til 0,5 ml/minutt/sted (30 ml/time/sted). Ved god toleranse kan du øke infusjonshastigheten opp til 2,0 ml/minutt/sted (120 ml/time/sted) for påfølgende infusjoner. Deretter kan infusjonshastigheten økes ytterligere basert på din toleranse.

### Informasjon om bruk

Følg instruksene under og bruk aseptisk teknikk for å administrere Hizentra.	
<b>1</b>	<b>Rengjør en overflate</b> Rengjør et bord eller en annen overflate grundig ved hjelp av en desinfiserende spritserviett.
<b>2</b>	<b>Sett sammen delene</b> Legg Hizentra og annet tilbehør og utstyr som er nødvendig for utføre infusjonen på en rengjort, overflate.
<b>3</b>	<b>Vask og tørk hendene grundig</b>
<b>4</b>	<b>Kontroller hetteglassene</b> Inspiser Hizentra visuelt for å kontrollere om det er partikler i oppløsningen eller om den er misfarget. Kontroller også utløpsdatoen før du administrerer Hizentra. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler. Ikke bruk oppløsninger som har vært frosset. Ved administrering skal oppløsningen holde romtemperatur eller kroppstemperatur. Når et hetteglass er åpnet, må oppløsningen brukes umiddelbart.
<b>5</b>	<b>Tilbered Hizentra for infusjon</b>  <i><b>Rengjør proppen på hetteglasset</b></i> – Fjern den beskyttende hetten fra hetteglasset for å eksponere den midtre delen av gummiproppen. Rengjør proppen med en spritserviett eller desinfiserende middel og la tørke.  <i><b>Overfør Hizentra til sprøyten for infusjon</b></i> – Fest overføringsutstyr eller en nål til en steril sprøyte ved å bruke aseptisk teknikk. Dersom du bruker overføringsutstyr (ventilert spike), følg instruksjonene fra utstyrsleverandøren. Hvis du bruker en nål, trekk stempelet tilbake for å trekke luft inn i sprøyten tilsvarende den mengden Hizentra som skal trekkes opp. Før deretter nålen inn i midten av hetteglassets propp, og for å unngå skum, injiser luft inn i hetteglassets luftrom (ikke i væsken). Trekk til slutt opp ønsket mengde av Hizentra. Hvis du bruker flere hetteglass for å oppnå ønsket dose, gjentas dette trinnet.
<b>6</b>	<b>Klargjør slangesett</b> Fest administrasjonsslangen eller nålesettet til sprøyten. Klargjør slangen slik at det ikke er luft igjen i den (priming).



7	<p><b>Klargjør infusjonssted(er)</b></p> <p><b>Velg infusjonssted(er)</b> – Antall og plassering av infusjonssteder avhenger av hvor stor den totale dosen er. Det bør være en avstand på minst 5 cm mellom hvert infusjonssted.</p> <p>Du kan bruke et ubegrenset antall infusjonssteder samtidig.</p> <p><b>Rengjør infusjonsstedet(ene)</b> ved å bruke et desinfiserende middel. La hvert infusjonssted tørke før du går videre.</p>	
8	<p><b>Før inn nålen</b></p> <p>Ta tak i huden mellom 2 fingre og før nålen inn i det subkutane vevet.</p> <p><b>Fest nålen til huden</b> – Bruk, om nødvendig, gasbind og tape eller gjennomsiktig bandasje for å holde nålen på plass.</p>	
9	<p><b>Infunder Hizentra</b> Start infusjon. Hvis du bruker en infusjonspumpe, følg produsentens instruksjoner.</p>	
10	<p><b>Registrer infusjonen</b> Registrer følgende data i behandlingsdagboken din:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dato for administreringen,</li> <li>• batchnummer på legemidlet, og</li> <li>• infusert volum, infusjonshastighet, antall og plassering av infusjonssteder.</li> </ul>	
11	<p><b>Rydd opp</b> Kast alt av ubrukt legemiddel og alt brukt administreringstilbehør og utstyr i henhold til lokale krav.</p>	

Spør lege eller helsepersonell dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **Dersom du tar for mye av Hizentra**

Snakk med legen så snart som mulig hvis du tror du har fått for mye Hizentra.

#### **Dersom du har glemt å ta Hizentra**

Snakk med legen så snart som mulig hvis du tror du har hoppet over en dose.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- I enkelte tilfeller kan du være allergisk (overfølsom) overfor immunglobuliner, og allergiske reaksjoner som plutselig blodtrykksfall eller sjokk kan forekomme (f.eks. kan du føle deg ør, svimmel, svak mens du står oppreist, kald på hender og føtter, få uvanlig hjerterytme eller smerter i brystet eller uklart syn).

- ▶ I enkelte tilfeller kan du oppleve smerter og/eller hevelse på en arm eller ben med varme på det berørte området, misfarging av en arm eller ben, uforklarlige andpustenhet, brystmerter eller ubehag som forverres ved dyp pusting, uforklarlig rask puls, nummenhet eller svakhet på en side av kroppen, plutselig forvirring, eller vanskeligheter med å prate eller å forstå. Dette kan være tegn på en blodpropp.
- ▶ I enkelte tilfeller kan du få sterk hodepine med kvalme, oppkast, stiv nakke, feber, og lysømfintlighet, som kan være tegn på AMS (aseptisk meningittsyndrom). Dette er en midlertidig, ikke-smittsom betennelse i membranene som omringer hjernen og ryggmargen som kan gå tilbake.
  - ➔ Hvis du merker slike tegn under Hizentra-infusjonen, stopp infusjonen og ta kontakt med nærmeste sykehus umiddelbart.

Se også pkt. 2 i dette pakningsvedlegget om risikoen for allergiske reaksjoner, blodpropper og AMS.

Bivirkningene observert i kontrollerte kliniske studier er presentert i rekkefølge med avtagende frekvens. Bivirkninger rapportert etter markedsføringstillatelse tilhører kategorien bivirkninger med ikke kjent frekvens:

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (forekommer hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- Hodepine
- Utslett
- Reaksjoner på infusjonsstedet

Følgende bivirkninger er **vanlige** (forekommer hos inntil 1 av 10 pasienter):

- Svimmelhet
- Migrene
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Diaré
- Magesmerter
- Sykdomsfølelse (kvalme)
- Oppkast
- Kløe (pruritus)
- Elveblest (urticaria)
- Smerter i muskler og skjelett
- Leddsmerter (artragi)
- Feber
- Tretthet (utmattelse/fatigue), inkludert generell følelse av ubehag (malaise)
- Brystmerter
- Influensalignende symptomer
- Smerter

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (forekommer hos inntil 1 av 100 pasienter):

- Overfølsomhet
  - Ufrivillig skjelvninger i en eller flere kroppsdeler (tremor, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet)
  - Raske hjerteslag (takykardi)
  - Sprutrødme
  - Muskelkramper
  - Muskelsvakhet
  - Frysninger, inkludert lav kroppstemperatur
  - Unormale resultater av blodtester som kan indikere nedsatt lever- og nyrefunksjon
- I enkelte tilfeller, kan sykelige sår (ulcus) på infusjonsstedet eller brennende følelse oppstå.

➔ Du kan redusere forekomsten av mulige bivirkninger om du infuserer Hizentra sakte.

Slike bivirkninger kan forekomme selv om du tidligere har fått humant immunglobulin og har tålt det godt.

Se også avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Hizentra" for mer informasjon om forhold som øker risikoen for bivirkninger.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Hizentra**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og etiketten på hetteglasset etter EXP.
- Siden oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, skal den brukes/administreres så snart som mulig etter at hetteglasset er åpnet.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Hizentra**

- **Virkestoff** er normalt humant immunglobulin. Én ml inneholder 200 mg normalt immunglobulin, der minst 98 % er immunglobulin type G (IgG). Den omtrentlige prosenten av IgG-subklasser er som følger:  
IgG1 .....69 %  
IgG2 .....26 %  
IgG3 .....3 %  
IgG4 .....2 %  
Dette legemidlet inneholder spormengder av IgA (ikke mer enn 50 mikrogram/ml).
- **Andre innholdsstoffer** (hjelpstoffer) er L-prolin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Hizentra ser ut og innholdet i pakningen**

Hizentra er en injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning (200 mg/ml). Fargen kan variere fra svakt gul til lysebrun.

Hizentra fås i hetteglass á 5, 10, 20 eller 50 ml.

Hizentra fås også i ferdigfylte sprøyter med 5, 10 og 20 ml.

### **Pakningsstørrelser**

1, 10 eller 20 hetteglass per pakning

Hizentra fås også i pakninger med 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Merk at desinfiserende spritservietter, nåler og annet tilbehør og utstyr ikke følger med i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere opplysninger om dette legemidlet:

#### **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

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA Tel: +371  
6 7450497

**Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

---



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Hizentra 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
immunglobulin, normalt (humant) (immunoglobulinum humanum normale) (SCIg = Subcutaneous Immunoglobulin)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller helsepersonell hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt helsepersonell dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Hizentra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Hizentra
3. Hvordan du bruker Hizentra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hizentra
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Hizentra er, og hva det brukes mot**

#### **Hva Hizentra er**

Hizentra tilhører legemiddelgruppen som kalles humane normale immunglobuliner. Immunglobuliner er også kjent som antistoffer og er blodproteiner som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

#### **Hvordan Hizentra virker**

Hizentra inneholder immunglobuliner som er fremstilt av blod fra friske personer. Immunglobuliner produseres av menneskekroppens immunsystem. De hjelper kroppen med å motkjempe infeksjoner forårsaket av bakterier og virus eller vedlikeholde balansen i immunsystemet (kjent som immunmodulering). Legemidlet virker på akkurat samme måte som immunglobuliner som finnes naturlig i blodet.

#### **Hva Hizentra brukes mot**

##### *Substitusjonsterapi*

Hizentra brukes for å heve unormalt lave immunglobulinnivåer i blodet til normale nivåer (substitusjonsbehandling). Legemidlet brukes hos voksne og barn (0-18 år) i følgende situasjoner:

1. Behandling av pasienter som er født med redusert eller manglende evne til å produsere immunglobuliner (primær immunsvikt). Dette inkluderer forhold som:
  - lave nivåer av immunglobuliner (hypogammaglobulinemi) eller fravær av immunglobuliner (agammaglobulinemi) i blodet
  - kombinasjon av lave nivåer av immunglobuliner, hyppige infeksjoner og manglende evne til å produsere tilstrekkelige nivåer av antistoffer etter vaksinasjon (vanlig variabel immunsvikt)
  - kombinasjon av lavt nivå eller fravær av immunglobuliner og fraværende eller ikke-fungerende immunceller (alvorlig kombinert immunsvikt)
  - mangel på visse subklasser av immunglobulin G, som forårsaker tilbakevendende infeksjoner.

2. Behandling av pasienter med lave eller dysfunksjonelle immunglobulinnivåer pga. ervervede tilstander (sekundær immunsvekkelse), som opplever alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner som skyldes et svekket immunforsvar som følge av andre tilstander eller behandlinger.

#### *Immunmodulerende terapi hos CIDP-pasienter*

Hizentra er også brukt hos pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), en type av autoimmun sykdom. CIDP er kjennetegnet av kronisk betennelse i de perifere nervene, som forårsaker muskelsvakhet og/eller nummenhet hovedsakelig i ben og armer. Det tenkes at kroppens forsvarsangrep fremhever en slik betennelse, og immunglobulinene tilstede i Hizentra hjelper med å beskytte nervene fra å bli angrepet (immunmodulerende terapi).

## 2. Hva du må vite før du bruker Hizentra

Hizentra skal **IKKE** infuseres:

- ▶ hvis du er allergisk overfor humane immunglobuliner, polysorbat 80 eller L-prolin.
  - ➔ Fortell det til legen eller helsepersonellet før behandlingen starter hvis du tidligere har opplevd intoleranse overfor en av disse komponentene.
- ▶ dersom du lider av hyperprolinemi (en genetisk sykdom som fører til høyt nivå av aminosyren prolin i blodet).
- ▶ inn i en blodåre.

### Advarsler og forsiktighetsregler

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell før du bruker Hizentra

Du kan være allergisk (overfølsom) overfor immunglobuliner uten å vite det. Virkelig allergiske reaksjoner er imidlertid sjeldne. De kan forekomme selv om du tidligere har fått humane immunglobuliner og tålt det godt. Det kan skje, spesielt hvis du ikke har nok av immunglobulin type A (IgA) i blodet (IgA-svekkelse).

- ➔ Fortell det til legen eller helsepersonellet før behandling hvis du har mangel på immunglobulin type A (IgA). Hizentra inneholder restmengder av IgA, som kan føre til en allergisk reaksjon. I disse sjeldne tilfellene kan allergiske reaksjoner forekomme, for eksempel et plutselig fall i blodtrykk (se også pkt. 4. "Mulige bivirkninger").

- ➔ Hvis du merker slike reaksjoner under Hizentra-infusjonen, stopp infusjonen og kontakt legen din eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart.

- ➔ Fortell legen din hvis du har en historie med hjerte- eller blodkarsykdom eller blodpropp, har tykt blod, eller har vært immobil i en periode. Disse faktorene kan øke risikoen din for å få en blodpropp etter bruk av Hizentra. Fortell også legen hvilke legemidler du bruker, siden noen legemidler, for eksempel de som inneholder hormonet østrogen (for eksempel p-piller), kan øke risikoen for å utvikle en blodpropp. Kontakt lege øyeblikkelig hvis du opplever tegn og symptomer som kortpustethet, brystmerter, smerter og opphovning i armer og ben, svakhet eller nummenhet på én side av kroppen etter bruk av Hizentra.

- ➔ Kontakt legen din hvis du opplever følgende tegn og symptomer: Kraftig hodepine, stivhet i nakken, søvnighet, feber, lysfølsomhet, kvalme og oppkast etter bruk av Hizentra. Legen vil avgjøre om flere tester er nødvendig og om bruken av Hizentra skal fortsette.

### Helsepersonellet vil unngå potensielle komplikasjoner ved å påse at:

- ▶ du ikke er overfølsom overfor humant normalt immunglobulin. Legemidlet må injiseres langsomt til å begynne med. Anbefalt injeksjonshastighet må følges nøye (se pkt. 3. "Hvordan du bruker Hizentra").
- ▶ du overvåkes nøye med hensyn til alle symptomer, gjennom hele infusjonsperioden, særlig hvis:
  - du får humant normalt immunglobulin for første gang
  - du har byttet fra et annet legemiddel
  - det har vært et langt opphold siden forrige infusjon.I slike tilfeller bør du overvåkes nøye under den første infusjonen og i en time etterpå.

Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter hver infusjon.

### **Andre legemidler og Hizentra**

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- ➔ Du må ikke blande andre legemidler med Hizentra.
- ➔ Gi beskjed til vaksinasjonslegen før du får en vaksine om din behandling med Hizentra. Hizentra kan svekke virkningen av levende virusvaksiner f.eks. mot meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper. Etter at du har fått dette legemidlet, må du kanskje vente i opptil 3 måneder før du kan få en levende svekket vaksine. Når det gjelder meslingvaksine, kan den nedsatte effekten vedvare i opptil 1 år.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil avgjøre om du kan få Hizentra under graviditeten eller når du ammer.

Ingen kliniske studier er utført med Hizentra hos gravide kvinner. Legemidler som inneholder immunglobuliner er imidlertid brukt av gravide eller ammende kvinner i årevis, uten at det er observert noen skadelig effekt på graviditetsforløpet eller barnet.

Hvis du ammer og får Hizentra, kan immunglobuliner i legemidlet også forekomme i morsmelken. Derfor kan barnet være beskyttet mot visse infeksjoner.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Pasienter kan oppleve bivirkninger, som svimmelhet eller kvalme, under behandling med Hizentra som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Om dette skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner fram til disse bivirkningene har forsvunnet.

### **Hizentra inneholder prolin**

Du må ikke ta Hizentra hvis du lider av hyperprolinemi. (Se også pkt. 2 "Hva du må vite før du bruker Hizentra"). Fortell legen om det før behandlingen.

### **Annen viktig informasjon om Hizentra**

#### Blodprøver

Når du har fått Hizentra, kan resultatene av enkelte blodprøver (serologiske tester) være påvirket i en viss tid.

- ➔ Fortell legen din om behandlingen med Hizentra før det tas noen blodprøve.

#### Informasjon om hva Hizentra er laget av

Hizentra er laget av humant blodplasma (dette er væskedelen av blodet). Når det fremstilles legemidler av humant blod eller plasma, brukes det forskjellige metoder for å forhindre at smitte overføres til pasientene. Disse omfatter:

- nøye utvalg av blod- og plasmagivere, slik at risiko for infeksjoner utelukkes, og
- hver enkelt donasjon og alt innsamlet plasma testes med henblikk på virus/infeksjoner.

Produsenter av slike legemidler vil også legge inn trinn i behandlingsprosessen av blod eller plasma som deaktiverer eller fjerner virus. Til tross for disse tiltakene, kan ikke muligheten for overføring av infeksjon utelukkes helt når legemidler som er laget av humant blod eller plasma gis. Dette gjelder også alle ukjente eller nye virus eller andre typer infeksjoner.

Metodene som brukes, anses å være effektive mot kappekledde virus, som humant immunsviktvirus (HIV, AIDS-viruset), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus (leverbetennelse) og for ikke-kappekledde hepatitt A-virus og parvovirus B19.

- ➔ Det anbefales sterkt at hver gang du får en dose Hizentra, noteres navn og batchnummer (Lot) på legemidlet, for å føre en oversikt over de benyttede batchene (se pkt. 3 "Hvordan du bruker Hizentra").

### **Hizentra inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass/sprøyte, det vil si at det er så godt som "natriumfritt".

### **3. Hvordan du bruker Hizentra**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

#### **Dosering**

Legen vil beregne riktig dose avhengig av vekten din og din respons på behandlingen.

Dosen eller doseringsintervall skal ikke endres uten at du rådfører deg med legen din.

Hvis du mener at du bør ta Hizentra mer eller mindre hyppig, snakk med legen din.

Hvis du tror at du har glemt en dose, snakk med legen din så snart som mulig.

#### *Substitusjonsterapi*

Legen vil bestemme om du i begynnelsen trenger en startdose (for voksne og barn) på minst 1 til 2,5 ml/kg kroppsvekt fordelt over flere dager. Deretter kan vedlikeholdsdoser bli gitt med jevne mellomrom, fra daglig til én gang annenhver uke, for å oppnå en samlet månedlig dose på ca. 2 til 4 ml/kg kroppsvekt. Legen din kan justere dosen basert på responsen på behandlingen.

#### *Immunmodulerende terapi*

Legen din vil starte behandlingen med Hizentra 1 uke etter din siste intravenøse immunglobulininfusjon. Du vil få en ukentlig dose på 1,0 til 2,0 ml/kg kroppsvekt gitt under huden (subkutant). Det er legen din som bestemmer din ukentlige Hizentra-dose. Den ukentlige vedlikeholdsdosen kan deles opp i mindre doser og gis så ofte som nødvendig i løpet av uken. Ved dosering annenhver uke, kommer legen din til å doble den ukentlige Hizentra-dosen. Helsepersonellet på sykehuset kan justere dosen basert på din respons på behandlingen.

### **Administrasjonsmåte og administrasjonsvei**

I tilfelle hjemmebehandling skal denne startes av helsepersonell som har erfaring med behandling av immunsvikt/CIDP med SCIG og med veiledning av pasienter i hjemmebehandling.

Du vil bli instruert og få opplæring i:

- aseptiske infusjonsteknikker
- føringen av en behandlingsdagbok og
- tiltak som skal iverksettes ved alvorlige bivirkninger.

### **Infusjonssted(er)**

- Hizentra skal kun gis under huden.
- Du kan infusere Hizentra for eksempel på buken, låret, overarmen og hoften. Hvis store doser skal gis (> 50 ml), prøv å dele opp infusjonen på flere steder.
- Du kan bruke et ubegrenset antall infusjonssteder samtidig. Det bør være en avstand på minst 5 cm mellom infusjonsstedene.
- Dersom du vil bruke en utstyrsassistert infusjonsteknikk (f.eks. pumpeassistert infusjon), kan du bruke flere infusjonsutstyr samtidig.
- Dersom du vil gjøre infusjonen ved å bruke manuelt trykk og sprøyte, kan du bare bruke ett infusjonssted per sprøyte. Hvis du har behov for å bruke en ekstra Hizentra-sprøyte, må du bruke en ny, steril injeksjonsnål og bytte infusjonssted.
- Du kan variere volumet av legemidlet som du infuserer i ett enkelt sted.

### **Infusjonshastighet(er)**

Legen din vil velge riktig infusjonsteknikk og infusjonshastigheten for deg basert på din individuelle dose, doseringshyppighet og legemiddeltoleranse.

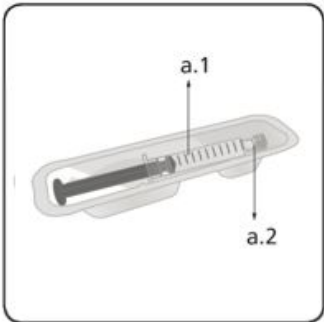
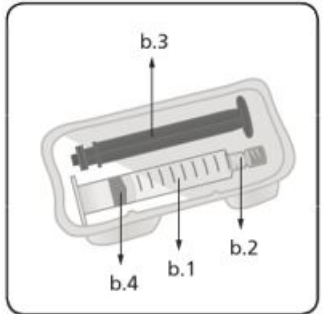
Utstyrsassistert infusjon:

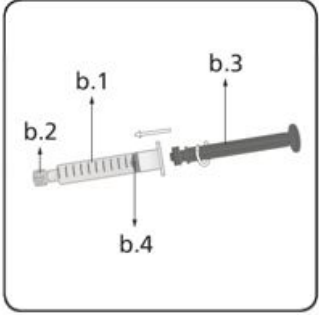
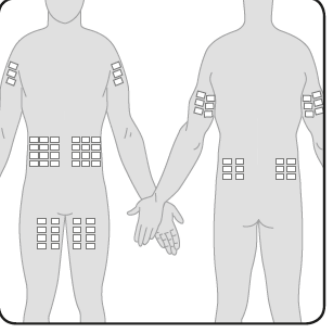

Anbefalt første infusjonshastighet er opptil 20 ml/time/infusjonssted. Hvis infusjonshastigheten tolereres godt, kan den økes gradvis til 35 ml/time/infusjonssted for de to påfølgende infusjonene. Deretter kan infusjonshastigheten økes ytterligere i henhold til din toleranse.

Infusjon med manuelt trykk:

Den anbefalte hastigheten for første infusjon er opp til 0,5 ml/minutt/sted (30 ml/time/sted). Ved god toleranse kan du øke infusjonshastigheten opp til 2,0 ml/minutt/sted (120 ml/time/sted) for påfølgende infusjoner. Deretter kan infusjonshastigheten økes ytterligere basert på din toleranse.

## Informasjon om bruk

Følg instruksene under og bruk aseptisk teknikk for å administrere Hizentra.	
<b>1</b>	<b>Rengjør en overflate</b> Rengjør et bord eller en annen overflate grundig ved hjelp av en desinfiserende spritserviett.
<b>2</b>	<b>Sett sammen delene</b> Legg Hizentra og annet tilbehør og utstyr som er nødvendig for utføre infusjonen på en rengjort, overflate.
<b>3</b>	<b>Vask og tørk hendene grundig</b>
<b>4</b>	<p><b>Kontroller de ferdigfylte sprøytene i blisterpakning</b> Inspiser Hizentra visuelt for å kontrollere om det er partikler i oppløsningen eller om den er misfarget. Kontroller også utløpsdatoen før du administrerer Hizentra. Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler. Ikke bruk oppløsninger som har vært frosset. Ved administrering skal oppløsningen holde romtemperatur eller kroppstemperatur.</p> <p>Når en blisterpakning med en ferdigfylt sprøyte er åpnet, må oppløsningen brukes umiddelbart. Kast den oksygenabsorberende posen (som ligger under sprøyten).</p>
<b>5</b>	<p><b>Tilbered Hizentra for infusjon</b></p> <p>De ferdigfylte sprøytene med 5, 10 og 20 ml leveres klare til bruk. De ferdigfylte sprøytene med 5 og 10 ml (a.1) er ferdig satt sammen.</p>   <p>Når det gjelder den ferdigfylte sprøyten med 20 ml (b.1), skrus sprøytestempelet (b.3) på den gjengede proppen i den ferdigfylte sprøyten (b.4) før bruk.</p> <p>Alle ferdigfylte sprøyter har standard luer-lock (a.2 og b.2), som</p>

	<p>er en skrukobling på sprøytespissen som skaper en lekkasjefri forsegling.</p> <p>Dersom du bruker en sprøytepumpe, kan Hizentra ferdigfylte sprøyter plasseres direkte i sprøytepumpen så lenge sprøytestørrelsen passer til pumpen.</p> <p>Hvis den ferdigfylte sprøyten kan plasseres direkte på pumpen, gå til trinn 6.</p> <p>Hvis størrelsen på Hizentra ferdigfylte sprøyter ikke passer til pumpen, kan innholdet i den ferdigfylte sprøyten overføres til en annen sprøyte som passer til størrelsen på pumpen.</p>	
6	<p><b>Klargjør slangesett</b></p> <p>Fest administrasjonsslangen eller nålesettet til sprøyten. Klargjør slangen slik at det ikke er luft igjen i den.</p>	
7	<p><b>Klargjør infusjonssted(er)</b></p> <p><b>Velg infusjonssted(er)</b> – Antall og plassering av infusjonssteder avhenger av hvor stor den totale dosen er. Det bør være en avstand på minst 5 cm mellom hvert infusjonssted.</p> <p>Du kan bruke et ubegrenset antall infusjonssteder samtidig.</p> <p><b>Rengjør infusjonsstedet(ene)</b> ved å bruke et desinfiserende middel. La hvert infusjonssted tørke før du går videre.</p>	
8	<p>Ta tak i huden mellom 2 fingre og før nålen inn i det subkutane vevet.</p> <p><b>Fest nålen til huden</b> – Bruk, om nødvendig, gasbind og tape eller gjennomsiktig bandasje for å holde nålen på plass.</p>	
9	<p>Start infusjon.</p> <p>Hvis du bruker en infusjonspumpe, følg produsentens instruksjoner.</p>	
10	<p><b>Registrer infusjonen</b></p> <p>Registrer følgende data i behandlingsdagboken din:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dato for administreringen,</li> <li>• batchnummer på legemidlet, og</li> <li>• infusert volum, infusjonshastighet, antall og plassering av infusjonssteder.</li> </ul>	
11	<p><b>Rydd opp</b></p> <p>Kast alt av ubrukt legemiddel og alt brukt administreringstilbehør og utstyr sammen med den oksygenabsorberende posen i henhold til lokale krav.</p>	

Spør lege eller helsepersonell dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **Dersom du tar for mye av Hizentra**

Snakk med legen så snart som mulig hvis du tror du har fått for mye Hizentra.

#### **Dersom du har glemt å ta Hizentra**

Snakk med legen så snart som mulig hvis du tror du har hoppet over en dose.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- ▶ I enkelte tilfeller kan du være allergisk (overfølsom) overfor immunglobuliner, og allergiske reaksjoner som plutselig blodtrykksfall eller sjokk kan forekomme (f.eks. kan du føle deg ør, svimmel, svak mens du står oppreist, kald på hender og føtter, få uvanlig hjerterytme eller smerter i brystet eller uklart syn).
- ▶ I enkelte tilfeller kan du oppleve smerter og/eller hevelse på en arm eller ben med varme på det berørte området, misfarging av en arm eller ben, uforklarlige andpustenhet, brystmerter eller ubehag som forverres ved dyp pusting, uforklarlig rask puls, nummenhet eller svakhet på en side av kroppen, plutselig forvirring, eller vanskeligheter med å prate eller å forstå. Dette kan være tegn på en blodpropp.
- ▶ I enkelte tilfeller kan du få sterk hodepine med kvalme, oppkast, stiv nakke, feber, og lysømfintlighet, som kan være tegn på AMS (aseptisk meningittsyndrom). Dette er en midlertidig, ikke-smittsom betennelse i membranene som omringer hjernen og ryggmargen som kan gå tilbake.
  - ➔ Hvis du merker slike tegn under Hizentra-infusjonen, stopp infusjonen og ta kontakt med nærmeste sykehus umiddelbart.

Se også pkt. 2 i dette pakningsvedlegget om risikoen for allergiske reaksjoner, blodpropper og AMS.

Bivirkningene observert i kontrollerte kliniske studier er presentert i rekkefølge med avtagende frekvens. Bivirkninger rapportert etter markedsføringstillatelse tilhører kategorien bivirkninger med ikke kjent frekvens:

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (forekommer hos flere enn 1 av 10 pasienter):

- Hodepine
- Utslett
- Reaksjoner på infusjonsstedet

Følgende bivirkninger er **vanlige** (forekommer hos inntil 1 av 10 pasienter):

- Svimmelhet
- Migrene
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Diaré
- Magesmerter
- Sykdomsfølelse (kvalme)
- Oppkast
- Kløe (pruritus)
- Elveblest (urticaria)
- Smerter i muskler og skjelett
- Leddsmerter (artragi)
- Feber

- Tretthet (utmattelse/fatigue), inkludert generell følelse av ubehag (malaise)
- Brystsmerter
- Influensalignende symptomer
- Smerter

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (forekommer hos inntil 1 av 100 pasienter):

- Overfølsomhet
  - Ufrivillig skjelvninger i en eller flere kroppsdeler (tremor, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet)
  - Raske hjerteslag (takykardi)
  - Sprutrødme
  - Muskelkramper
  - Muskelsvakhet
  - Frysninger, inkludert lav kroppstemperatur
  - Unormale resultater av blodtester som kan indikere nedsatt lever- og nyrefunksjon
- I enkelte tilfeller, kan sykelige sår (ulcus) på infusjonsstedet eller brennende følelse oppstå.

➔ Du kan redusere forekomsten av mulige bivirkninger om du infuserer Hizentra sakte.

Slike bivirkninger kan forekomme selv om du tidligere har fått humant immunglobulin og har tålt det godt.

Se også avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Hizentra" for mer informasjon om forhold som øker risikoen for bivirkninger.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Hizentra

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og etiketten på den ferdigfylte sprøyten etter EXP.
- Siden oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, skal den brukes/administreres så snart som mulig etter at den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten er åpnet.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar den blisterpakkede ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Hizentra

- **Virkestoff** er normalt humant immunglobulin. Én ml inneholder 200 mg normalt immunglobulin, der minst 98 % er immunglobulin type G (IgG). Den omtrentlige prosenten av IgG-subklasser er som følger:  
IgG1 .....69 %  
IgG2 .....26 %



IgG3 .....3 %

IgG4 .....2 %

Dette legemidlet inneholder spormengder av IgA (ikke mer enn 50 mikrogram/ml).

- **Andre innholdsstoffer** (hjelpestoffer) er L-prolin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Hizentra ser ut og innholdet i pakningen**

Hizentra er en injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning (200 mg/ml). Fargen kan variere fra svakt gul til lysebrun.

Hizentra fås i ferdigfylte sprøyter med 5, 10 eller 20 ml. Hver ferdigfylte sprøyte er pakket i en blister som inneholder en oksygenabsorberende pose som beskytter mot misfarging. Den oksygenabsorberende posen kastes.

Hizentra fås også i hetteglass á 5, 10, 20 og 50 ml.

### **Pakningsstørrelser**

1 eller 10 ferdigfylte sprøyter per pakning.

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

Merk at desinfiserende spritservietter, nåler og annet tilbehør og utstyr ikke følger med i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere opplysninger om dette legemidlet:

#### **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 SIATel: +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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

---