

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hizentra, 200 mg/ml solução para injeção subcutânea

Hizentra, 200 mg/ml solução para injeção subcutânea em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina normal humana (SCIg).

Um ml contém:

Imunoglobulina normal humana 200 mg
(pureza: pelo menos 98% é imunoglobulina de tipo G (IgG))

Frascos para injetáveis

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém: 1 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém: 2 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de solução contém: 4 g de imunoglobulina normal humana

Cada frasco para injetáveis de 50 ml de solução contém: 10 g de imunoglobulina normal humana

Seringas pré-cheias

Cada seringa pré-cheia com 5 ml de solução contém: 1 g de imunoglobulina normal humana

Cada seringa pré-cheia com 10 ml de solução contém: 2 g de imunoglobulina normal humana

Cada seringa pré-cheia com 20 ml de solução contém: 4 g de imunoglobulina normal humana

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados):

IgG1.....69%

IgG2.....26%

IgG3.....3%

IgG4.....2%

O teor máximo de IgA é de 50 microgramas/ml.

Produzido a partir do plasma de dadores humanos.

Excipientes com efeito conhecido

Hizentra contém aproximadamente 250 mmol/L (gama: 210 a 290) de L-prolina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para injeção subcutânea.

A solução é límpida e amarelo-pálido ou castanho-claro.

Hizentra tem uma osmolalidade de 380 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

- Síndromes de imunodeficiência primária com produção insuficiente de anticorpos (ver secção 4.4).

- Imunodeficiências secundárias (IDS) em doentes que têm infeções graves ou recorrentes, em caso de tratamento antimicrobiano ineficaz e deficiência comprovada de anticorpos específicos (DCAE)* ou nível sérico de IgG de < 4 g/l.

*DCAE = incapacidade de obter um aumento pelo menos 2 vezes superior do título de anticorpos IgG contra as vacinas pneumocócicas polissacáridas e de antígenos polipeptídicos.

Terapêutica de imunomodulação em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos):

- Hizentra está indicado para o tratamento de doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC) como terapêutica de manutenção após estabilização com IVIg.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose e o regime posológico dependem da indicação.

A terapêutica deve ser iniciada e acompanhada por um profissional de saúde com experiência no tratamento da imunodeficiência/PDIC com SCIG.

Posologia

Adultos e crianças (0-18 anos)

Terapêutica de substituição

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

Na terapêutica de substituição a dose pode necessitar de ser individualizada para cada doente, dependendo da resposta clínica e dos níveis séricos mínimos de IgG. Os regimes posológicos seguintes são dados apenas como orientação.

O regime posológico deve atingir um nível mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de pelo menos 6 g/l, ou dentro do intervalo de referência para a idade da população. Pode ser necessária uma dose inicial de, pelo menos, 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal, o que pode ter de ser dividido por vários dias. Após terem sido alcançados os níveis estacionários de IgG, serão administradas doses de manutenção a intervalos repetidos, a fim de atingir uma dose mensal cumulativa na ordem dos 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal. Poderá ser necessário injetar cada dose única em diferentes locais anatómicos.

Os níveis mínimos devem ser medidos e avaliados em conjunto com a resposta clínica do doente. Dependendo da resposta clínica (por ex., taxa de infeção), pode considerar-se o ajuste da dose e/ou do intervalo posológico para procurar conseguir níveis mínimos mais elevados.

Terapêutica de imunomodulação na PDIC

A terapêutica com Hizentra é iniciada 1 semana após a última perfusão de IVIg. A dose subcutânea recomendada é de 0,2 a 0,4 g/kg de peso corporal por semana, administrada em 1 ou 2 sessões ao longo de 1 ou 2 dias consecutivos. A dose subcutânea inicial pode ser uma conversão de 1:1 da dose anteriormente administrada de IVIG (calculada como dose semanal).

Como exemplo, uma dose de 1g/kg de IVIg administrada cada 3 semanas seria convertida numa dose semanal de 0,33g/kg de Hizentra.

A dose semanal pode ser dividida em doses mais pequenas administradas o número de vezes por semana que for desejado. Para uma administração a cada duas semanas, duplique a dose semanal de Hizentra.

Poderá ser necessário ajustar a dose para se alcançar a resposta clínica pretendida. A resposta clínica individual de cada doente deve constituir a principal consideração no ajuste da dose. Em caso de deterioração clínica, a dose pode ser aumentada para a dose máxima recomendada de 0,4g/kg por semana.

A terapêutica de manutenção na PDIC com Hizentra não foi estudada por períodos superiores a 18 meses. Individualize a duração de qualquer tratamento superior a 18 meses com base na resposta do doente e na demonstração da necessidade de continuação da terapêutica.

A eficácia do Hizentra foi demonstrada relativamente ao placebo após a transferência das imunoglobulinas intravenosas (IVIg). Não estão disponíveis dados comparativos diretos de Hizentra versus IVIg. Por favor consulte também a secção 5.1.

População pediátrica

A posologia em crianças e adolescentes (0-18 anos) não é diferente da dos adultos, uma vez que a posologia para cada indicação é dada por peso corporal e ajustada ao resultado clínico nas indicações da terapêutica de substituição.

O Hizentra foi analisado em 68 doentes pediátricos com IDP com idade entre 2 e <12 anos e em 57 adolescentes com idade entre 12 e <18 anos. Não foram necessárias doses pediátricas específicas para alcançar os níveis séricos de IgG desejados. Hizentra não foi avaliado em estudos clínicos em doentes pediátricos com PDIC com idade inferior a 18 anos.

Idosos

Como a dose é administrada em função do peso corporal e ajustada consoante o resultado clínico nas condições acima mencionadas, a dose nos idosos não é considerada diferente da dos indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade.

Em estudos clínicos, o Hizentra foi avaliado em 13 indivíduos com IDP com >65 anos de idade, não tendo sido necessários ajustes específicos da dose para alcançar os níveis séricos de IgG pretendidos. Em estudos clínicos, o Hizentra foi avaliado em 61 indivíduos com PDIC com >65 anos de idade, não tendo sido necessários ajustes específicos da dose para alcançar o efeito clínico pretendido.

Modo de administração

Apenas para administração subcutânea.

Tratamento domiciliário

A perfusão subcutânea para tratamento domiciliário tem de ser iniciada e monitorizada por um profissional de saúde com experiência na orientação de doentes para tratamento domiciliário. O profissional de saúde tem de selecionar o modo de perfusão adequado (com dispositivo de perfusão ou manualmente), com base na situação clínica individual e preferências do doente. Podem ser usados dispositivos de perfusão adequados para a administração subcutânea de imunoglobulinas. O doente ou o seu prestador de cuidados tem de receber instruções e formação no que diz respeito à utilização dos dispositivos de perfusão, à manutenção do diário de tratamento e a saber reconhecer reações adversas graves e quais as medidas a tomar caso estas ocorram.

Hizentra pode ser perfundido em locais como o abdómen, coxa, braço e/ou anca.

Pode utilizar-se mais de um dispositivo de perfusão em simultâneo. A quantidade de produto perfundida num determinado local pode variar. Em lactentes e crianças, o local de perfusão pode ser alterado a cada 5-15 ml. Em adultos podem ser administradas doses até 50 ml/local. Não existe limite para o número de locais de perfusão. Os locais de perfusão devem distar pelo menos 5 cm uns dos outros.

Taxa de perfusão

Hizentra pode ser perfundido usando:

- um dispositivo de perfusão, ou
- manualmente com uma seringa.

A taxa de perfusão inicial recomendada depende das necessidades individuais do doente.

Perfusão assistida com um dispositivo

A taxa de perfusão inicial não deve exceder 20 ml/hora/local.

Se for bem tolerada (ver também secção 4.4), a taxa de perfusão pode então ser gradualmente aumentada para 35 ml/hora/local nas duas perfusões subsequentes. Depois, se o doente tolerar as perfusões iniciais com a dose total por local e na taxa máxima, pode considerar-se um aumento da taxa

de perfusão em sucessivas perfusões, ao critério do doente e com base na avaliação do profissional de saúde.

Perfusão manual com uma seringa

A taxa de perfusão inicial recomendada não deve exceder 0,5 ml/min/local (30 ml/hora/local).

Se for bem tolerada (ver também secção 4.4), a taxa de perfusão pode ser aumentada até 2,0 ml/min/local (120 ml/hora/local). Depois, se o doente tolerar as perfusões iniciais com a dose total por local e na taxa máxima, pode considerar-se um aumento da taxa de perfusão em sucessivas perfusões, ao critério do doente e com base na avaliação do profissional de saúde.

Poderá ser necessária uma agulha com calibre 24 ou superior (ou seja, com um calibre com um número mais baixo) para permitir aos doentes efetuarem perfusões com taxas de perfusão mais elevadas. Usando agulhas mais pequenas (ou seja, com um calibre com um número mais elevado) poderá ser mais difícil administrar o Hizentra manualmente. Com uma seringa só pode perfundir-se num local de perfusão. Caso seja necessária uma administração com uma seringa adicional de Hizentra, deve usar-se uma nova agulha de injeção estéril e deve alterar-se o local de perfusão.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

Doentes com hiperprolinemia tipo I ou II.

Hizentra não deve ser administrado por via intravascular.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Com vista a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e o número do lote do produto administrado.

Hizentra destina-se apenas para utilização por via subcutânea. Se Hizentra for acidentalmente administrado num vaso sanguíneo, os doentes podem entrar em choque.

A taxa de perfusão recomendada, indicada na secção 4.2 deve ser cumprida. Os doentes devem ser monitorizados atentamente e observados com cuidado quanto a acontecimentos adversos ao longo do período de perfusão.

Determinadas reações adversas podem ocorrer com maior frequência em doentes que recebem pela primeira vez imunoglobulina normal humana ou, em casos raros, quando se substitui o medicamento com imunoglobulina normal humana ou quando o tratamento é interrompido por um período superior a oito semanas.

As possíveis complicações podem ser frequentemente evitadas assegurando que os doentes:

- não são sensíveis à imunoglobulina normal humana, perfundindo inicialmente o produto lentamente (ver secção 4.2);
- são cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas ao longo do período de perfusão. Em particular, doentes sem experiência terapêutica com imunoglobulina normal humana, doentes nos quais se substituiu o produto por uma imunoglobulina normal humana alternativa ou se existiu um longo intervalo de tempo desde a perfusão anterior, devem ser monitorizados durante a primeira perfusão e durante uma hora após a mesma, a fim de detetar possíveis reações adversas. Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos vinte minutos após a administração.

A suspeita de reações alérgicas ou do tipo anafilático requerem interrupção imediata da perfusão. Em caso de choque, deve ser administrado o tratamento clínico habitual.

Hipersensibilidade

As verdadeiras reações de hipersensibilidade são raras. Podem particularmente ocorrer em doentes com anticorpos anti-IgA, os quais devem ser tratados com especial cuidado. Os doentes com anticorpos anti-IgA, em que o tratamento com medicamentos IgG por via subcutânea é a única alternativa, devem mudar para Hizentra apenas sob vigilância médica atenta.

Em casos raros, a imunoglobulina normal humana pode induzir uma queda da pressão sanguínea com reação anafilática, mesmo em doentes que tenham tolerado um tratamento anterior com imunoglobulina normal humana.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar foram associados à utilização de imunoglobulinas. Recomenda-se precaução em doentes com fatores de risco pré-existentes de eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com perturbações trombofílicas adquiridas ou herdadas, doentes com períodos de imobilização prolongados, doentes hipovolémicos graves, doentes com doenças que aumentam a viscosidade do sangue). Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de eventos tromboembólicos, incluindo falta de ar, dor e inchaço de um membro, défices neurológicos focais e dor no peito, e devem ser aconselhados a contactar imediatamente o seu médico após o início dos sintomas. Os doentes devem ser suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas.

Síndrome de Meningite Assética (SMA)

Foi notificada SMA com a utilização de IVIg ou SCIg. A síndrome começa normalmente dentro de várias horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulinas. A SMA caracteriza-se pelos sinais e sintomas seguintes: dores de cabeça intensas, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos. Os doentes que apresentam sinais e sintomas de SMA devem ser submetidos a um exame neurológico minucioso, incluindo estudos do LCR, para excluir outras causas da meningite. A descontinuação do tratamento com imunoglobulinas pode resultar na remissão da SMA dentro de vários dias sem sequelas.

Informação sobre segurança relativamente a agentes transmissíveis

As medidas normais para a prevenção de infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção dos dadores, o rastreio das dádivas individuais e de reservas de plasma quanto a marcadores específicos de infeção e a inclusão de etapas de fabrico eficazes para a inativação/eliminação viral. Contudo, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída por completo. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus revestidos, como é o caso de VIH, VHB e VHC e para os vírus não revestidos VHA e parvovírus B19.

Existe experiência clínica que garante a inexistência de transmissão da hepatite A ou do parvovírus B19 com as imunoglobulinas e também se supõe que o teor em anticorpos contribui de uma forma importante para a segurança viral.

Interferência com testes serológicos

Após a perfusão de imunoglobulina, a subida temporária no sangue do doente dos vários anticorpos transferidos passivamente, pode resultar em resultados falso-positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos para antígenos dos eritrócitos, por ex., A, B, D pode interferir com alguns testes serológicos para alo-anticorpos contra os glóbulos vermelhos (teste de Coombs).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis/seringa, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

Aplicam-se as mesmas advertências e precauções à população pediátrica.

Idosos

Aos idosos aplicam-se as mesmas advertências e precauções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas vivas atenuadas

A administração de imunoglobulina pode reduzir, por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses, a eficácia de vacinas vivas atenuadas, como sarampo, rubéola, papeira e varicela. Após a administração deste medicamento, deve ser respeitado um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas vivas atenuadas. No caso do sarampo, esta redução pode persistir até 1 ano. Por isso, os doentes que tomem a vacina contra o sarampo devem efetuar uma verificação do seu título de anticorpos.

População pediátrica

Podem ocorrer as mesmas interações na população pediátrica.

Idosos

Podem ocorrer as mesmas interações nos idosos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados obtidos a partir de ensaios clínicos prospetivos quanto à utilização da imunoglobulina normal humana em mulheres grávidas são limitados. Assim, Hizentra deve ser administrado com precaução a mulheres grávidas. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.

O tratamento continuado em mulheres grávidas garante uma imunidade passiva do recém-nascido.

Amamentação

Os dados obtidos a partir de ensaios clínicos prospetivos quanto à utilização da imunoglobulina normal humana em mulheres a amamentar são limitados. Assim, Hizentra deve ser administrado com precaução a mulheres a amamentar. Contudo, a experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos prejudiciais no recém-nascido. As imunoglobulinas são excretadas no leite materno e podem contribuir para a transferência de anticorpos protetores para o recém-nascido.

Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não se preveem efeitos nocivos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Hizentra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos, como por exemplo, tonturas (ver secção 4.8). Os doentes que sentirem reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas se resolvam antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Podem ocorrer ocasionalmente reações adversas, como arrepios, cefaleias, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, pressão sanguínea baixa e lombalgia moderada.

As imunoglobulinas normais humanas podem raramente causar uma súbita quebra de tensão arterial e em casos isolados choque anafilático, mesmo quando o doente não mostrou sinais de hipersensibilidade a administrações anteriores.

Reações localizadas nos locais de perfusão: inchaço, dor, vermelhidão, induração, calor local, prurido, hematoma e erupção cutânea.

Informação sobre segurança relativamente a agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

Quadro das reações adversas

Foram recolhidas reações adversas (RAs) nos ensaios clínicos com Hizentra de 7 estudos de fase III em doentes com imunodeficiência primária (n = 231), 2 estudos de Fase IV em doentes com IDP (n=74), 1 estudo de fase III (n = 115) e 1 estudo de extensão (=82) em doentes com PDIC (N total = 502 doentes; 26.646 perfusões).

As RAMs registadas nestes estudos clínicos encontram-se resumidas e classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos do MedDRA (CSO e nível de Termo Preferencial) e frequência abaixo.

Foi analisada a frequência por doente ou por perfusão utilizando os seguintes critérios: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raras ($< 1/10.000$). Para as RAMs de notificação espontânea após comercialização, a frequência de notificação foi categorizada como desconhecida.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Frequência de Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) associadas ao Hizentra obtidas em estudos clínicos e na farmacovigilância após comercialização, taxa de notificação por doente ou por perfusão

Classe de Sistema de Órgãos (CSO, MedDRA)	Frequência das RAMs (Termo MedDRA Preferencial, PT)	Categoria de frequência de RAM por doente	Categoria de frequência de RAM por perfusão
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequente	Rara
	Reação anafilática	Desconhecida	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequente	Pouco frequente
	Tonturas, Enxaquecas	Frequente	Rara
	Tremor (incluindo Hiperatividade psicomotora)	Pouco frequente	Rara
	Meningite assética	Pouco frequente	Muito rara
	Sensação de queimadura	Desconhecida	Desconhecida
Cardiopatias	Taquicardia	Pouco frequente	Muito rara
Vasculopatias	Hipertensão	Frequente	Rara
	Rubor	Pouco frequente	Rara
	Eventos embólicos e trombóticos	Desconhecida	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Dor abdominal	Frequente	Pouco frequente
	Náuseas, Vômitos	Frequente	Rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Muito frequente	Pouco frequente
	Prurido, Urticária	Frequente	Rara
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética, Artralgia	Frequente	Pouco frequente
	Espasmo muscular, Fraqueza muscular	Pouco frequente	Rara
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de perfusão	Muito frequente	Muito frequente
	Fadiga (incluindo mal estar), Pirexia	Frequente	Pouco frequente
	Dor no peito, Doença tipo Influenza, Dor	Frequente	Rara

	Arrepios (incluindo Hipotermia)	Pouco frequente	Rara
	Úlcera no local de perfusão	Desconhecida	Desconhecida
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da creatinina no sangue	Pouco frequente	Rara

População pediátrica

Ensaio clínicos com Hizentra revelaram um perfil de segurança global semelhante nos doentes adultos e pediátricos com IDP.

Hizentra não foi avaliado em estudos clínicos em doentes pediátricos com PDIC com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Nos idosos podem ocorrer as mesmas reações adversas. As informações disponíveis a partir dos ensaios clínicos não revelaram diferenças no perfil de segurança entre os doentes ≥ 65 anos de idade e os doentes mais jovens.

A experiência após comercialização com Hizentra em doentes ≥ 65 anos de idade mostra que o perfil de segurança global é semelhante nesta faixa etária e nos doentes mais jovens.

Por favor consulte a secção 4.4 para detalhes relativos aos fatores de risco e recomendações de monitorização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidas as consequências de uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 – Vacinas e Imunoglobulinas. Imunoglobulinas, código ATC: J06BA01.

A imunoglobulina normal humana contém principalmente a imunoglobulina G (IgG) com um largo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

A imunoglobulina normal humana contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É geralmente preparada a partir de reservas de plasma de não menos de 1000 dadores. Possui uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G aproximadamente proporcional à existente no plasma humano nativo.

Mecanismo de ação

Na imunodeficiência, doses adequadas de Hizentra podem restaurar os níveis do anticorpo imunoglobulina G anormalmente baixos para valores normais e ajudarem assim a combater infeções. O mecanismo de ação nas indicações que não seja a terapêutica de substituição não se encontra totalmente elucidado, mas inclui efeitos de imunomodulação.

IDP

No estudo piloto Europeu aberto, prospetivo, de braço único e multicêntrico, foi tratado com Hizentra um total de 51 indivíduos com síndromes de imunodeficiência primária com idades compreendidas entre os 3 e os 60 anos, até um período de 41 semanas. A dose média administrada em cada semana foi

de 0,12 g/kg de peso corporal (pc). Os níveis mínimos sustentados de IgG com concentrações médias de 7,99 – 8,25 g/l foram assim alcançados ao longo do período do tratamento. No total, os indivíduos receberam 1.831 perfusões semanais de Hizentra.

No estudo Norte-Americano aberto, prospetivo, de braço único e multicêntrico, foi tratado com Hizentra um total de 49 indivíduos com síndromes de imunodeficiência primária com idades compreendidas entre os 5 e os 72 anos, até um período de 15 meses. A dose média administrada em cada semana foi de 0,23 g/kg de pc. Os níveis mínimos sustentados de IgG com concentrações médias de 12,53 g/l foram assim alcançados ao longo do período do tratamento. No total, os indivíduos receberam 2.264 perfusões semanais de Hizentra.

Não foram notificadas infeções bacterianas graves durante o período de eficácia em indivíduos que receberam Hizentra durante os estudos clínicos.

Para avaliar a segurança e a tolerabilidade de taxas de perfusão mais elevadas aplicadas em administrações por via manual e assistida com bomba de perfusão, 49 doentes com IDP entre os 2 e os 75 anos de idade foram incluídos num estudo aberto, multicêntrico, de braços paralelos, não aleatorizado de fase IV, HILLO (*Hizentra Label Optimization*) e tratados com Hizentra durante, pelo menos, 12 semanas (11 doentes pediátricos entre os 2 e <18 anos de idade, 35 doentes adultos entre os 18 e os 65 anos de idade e 3 doentes geriátricos com >65 anos de idade). No primeiro grupo de doentes que receberam Hizentra através da técnica manual (n=16), foram administradas 2 a 7 perfusões por semana nas taxas de 30, 60 e 120 ml/hora/local (ver secção 4.2). No segundo grupo de doentes que receberam Hizentra através de uma administração assistida com uma bomba de perfusão (n=18), foram administradas perfusões semanais de Hizentra nas taxas de 25, 50, 75 e 100 ml/hora/local. No terceiro grupo, foram adicionalmente avaliados volumes de perfusão de 25, 40 e 50 ml por local de doses semanais de Hizentra numa administração assistida com bomba de perfusão (n=15). Nos três grupos, cada parâmetro de perfusão foi usado durante 4 semanas, após as quais os indivíduos que completavam com sucesso o número mínimo exigido de perfusões válidas podiam mudar para o parâmetro de perfusão seguinte mais elevado.

O objetivo final primário era a percentagem de indivíduos que respondiam a um parâmetro de perfusão mais elevado:

Grupo	Parâmetro de perfusão e taxa de resposta (%)			
	30 ml/hora/local	60 ml/hora/local	120 ml/hora/local	-
1. taxas de perfusão por via manual	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
	25 ml/hora/local	50 ml/hora/local	75 ml/hora/local	100 ml/hora/local
2. taxas de perfusão com bomba	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
	25 ml/local	40 ml/local	50 ml/local	-
3. volumes de perfusão com bomba	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Resposta: no grupo com bomba de perfusão um indivíduo que efetuou ≥ 3 perfusões válidas em 4 para um parâmetro de perfusão; no grupo de administração manual um indivíduo que efetuou ≥ 60 % de perfusões válidas para um parâmetro de perfusão. Uma perfusão foi considerada válida se ≥ 95 % quando atingido o volume/taxa de perfusão planeados por ≥ 1 local de perfusão.

De um modo geral, o número de perfusões sem reações locais graves versus o número total de perfusões (tolerabilidade) foi $\geq 0,98$ em todos os grupos para todos os parâmetros de perfusão. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas concentrações séricas mínimas de IgG entre o valor basal no dia 1 e o final do estudo em todos os indivíduos.

PDIC

A segurança, eficácia e tolerabilidade do Hizentra em doentes com PDIC foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, realizado em dupla ocultação, aleatório, controlado por placebo, de grupos paralelos, PATH [*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*]. 172 adultos com PDIC estabelecida ou provável, que tinham sido anteriormente tratados e respondido ao tratamento com IVIg, foram

aleatoriamente selecionados para os grupos de Hizentra na dose semanal de 0,2 g/kg pc, Hizentra na dose semanal de 0,4 g/kg pc ou placebo, tendo sido seguidos por um período subsequente de 24 semanas. A duração média da exposição foi de 118,9 dias no grupo da dose de 0,2 g/kg pc de Hizentra e de 129 dias no grupo da dose de 0,4 g/kg pc de Hizentra (exposição máxima até 167 e 166 dias em cada grupo, respetivamente). Os indivíduos usavam geralmente 4 locais de perfusão em paralelo (até 8 locais em paralelo). No total, 57 indivíduos receberam 1514 perfusões no grupo placebo, 57 indivíduos receberam 2007 perfusões no grupo da dose de 0,2 g/kg pc de Hizentra e 58 indivíduos receberam 2218 perfusões no grupo da dose de 0,4 g/kg pc de Hizentra (um total de 5739 perfusões).

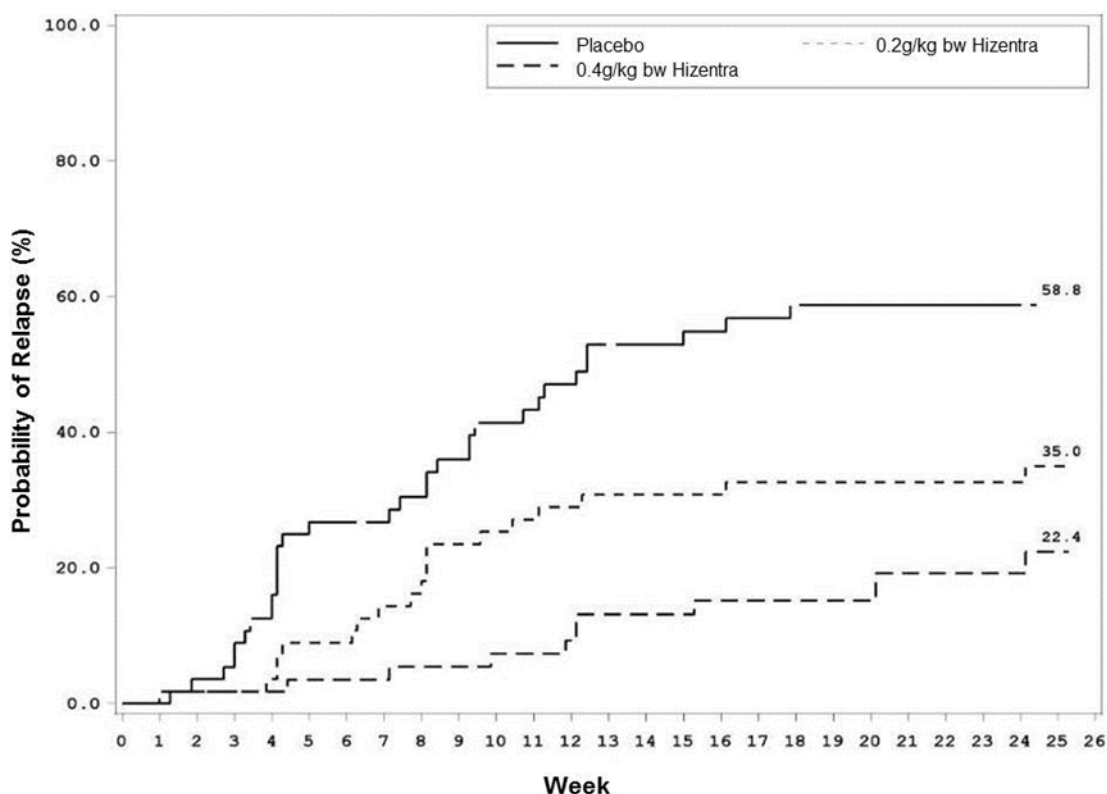
O objetivo de eficácia primário era a percentagem de indivíduos com recaída da PDIC (definida como um aumento ≥ 1 ponto na escala ajustada de Causa e Tratamento da Neuropatia Inflamatória [*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT)]) em comparação com o valor basal) ou que saíram do estudo por qualquer outro motivo no período de tratamento com Hizentra.

Ambas as doses de Hizentra demonstraram superioridade em relação ao placebo no objetivo de eficácia primário. Uma estatisticamente significativa menor percentagem de indivíduos tratados com Hizentra, 32,8% para 0,4 g/kg pc e 38,6% para 0,2 g/kg pc, tiveram recaída da PDIC ou saíram do estudo por outros motivos em comparação com 63,2% dos indivíduos tratados com placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,007$, respetivamente). Quando se consideraram apenas as recaídas, as taxas de recaída da PDIC foram de 19,0% para 0,4 g/kg pc de Hizentra e 33,3% para 0,2 g/kg pc de Hizentra, em comparação com 56,1% com placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,012$, respetivamente). De modo semelhante, ao longo do período de tratamento até 24 semanas, o Hizentra preveniu recaídas em 81% e 67% dos indivíduos nos grupos de 0,4 g/kg pc e 0,2 g/kg pc, respetivamente, enquanto que no grupo do placebo 44% dos indivíduos permaneceram sem recaídas.

O tempo para a recaída da PDIC (Figura 1) foi avaliado e as correspondentes probabilidades para a recaída da PDIC com base nas estimativas de Kaplan-Meier foram: 58,8% para o placebo; 35,0% para 0,2 g/kg pc de Hizentra; 22,4% para 0,4 g/kg pc de Hizentra. Os ratios de risco (95% IC) para a dose mais baixa e a dose mais elevada em comparação com o placebo foram 0,48 (0,27, 0,85) e 0,25 (0,12, 0,49), respetivamente.

A diferença observada entre os grupos de 0,2 g/kg pc e 0,4 g/kg pc de Hizentra não atingiu significado estatístico.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier para a Recaída da PDIC



Relativamente aos valores de eficácia (escala INCAT, força média de prensão e *Medical Research Council sum score*), os indivíduos de ambos os grupos de dose de Hizentra mantiveram-se estáveis, enquanto que nos indivíduos do grupo placebo se verificou deterioração. Os indivíduos no grupo da dose elevada de Hizentra mantiveram-se estáveis no valor da *Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)*. Os indivíduos de ambos os grupos de dose de Hizentra mantiveram-se estáveis no que diz respeito aos parâmetros eletrofisiológicos.

Um estudo de extensão aberto de fase III, multicêntrico, com 48 semanas de duração incluiu 82 doentes com PDIC do estudo PATH. O estudo de extensão investigou a segurança e eficácia a longo prazo da terapêutica de manutenção com Hizentra com as duas doses semanais de 0,2 g/kg e 0,4 g/kg pc. Devido ao desenho do estudo, o mesmo indivíduo podia receber ambas as doses durante o estudo; 72 indivíduos receberam doses de 0,4 g/kg e 73 indivíduos receberam doses de 0,2 g/kg durante o período de avaliação da eficácia. O período médio de avaliação da eficácia foi de 125,8 dias (intervalo: 1-330) no grupo da dose de 0,2 g/kg e 196,1 dias (intervalo: 1-330) no grupo da dose de 0,4 g/kg pc. Os doentes que completaram o estudo principal PATH sem recaída com a dose de 0,4 g/kg pc e receberam esta dose inicialmente no estudo de extensão apresentaram uma taxa de recaídas de 5,6 % (1/18 doentes). De todos os doentes que receberam 0,4 g/kg pc no estudo de extensão do PATH, 9,7 % (7/72 doentes) tiveram uma recaída. Doentes que completaram o estudo PATH sem recaída com a dose de 0,2 g/kg pc e receberam inicialmente esta dose no estudo de extensão, apresentaram uma taxa de recaídas de 50 % (3/6 doentes). De todos os doentes que receberam 0,2 g/kg pc no estudo de extensão, 47,9 % (35/73 doentes) tiveram uma recaída. Nos doentes do estudo de extensão que completaram o estudo PATH com qualquer das doses, foi possível efetuar uma redução gradual da dose de 0,4 g/kg para a dose de 0,2 g/kg pc em 67,9 % dos indivíduos (19/28 doentes) sem que tenha ocorrido uma recaída; todos os 9 doentes com recaída recuperaram no espaço de 4 semanas após tratamento com a dose de 0,4 g/kg pc. Os valores da força média de prensão, do *MRC sum score* e do *R-ODS* mantiveram-se estáveis quando comparados com os valores iniciais nos doentes que nunca tiveram uma recaída no estudo de extensão.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Hizentra foram estabelecidas em indivíduos pediátricos entre os 2 e os 18 anos de idade. Hizentra foi avaliado em 68 indivíduos pediátricos com IDP com idade entre 2 e <12 anos e em 57 indivíduos pediátricos entre 12 e <18 anos de idade. Não se verificaram diferenças nos

perfis de farmacocinética, segurança e eficácia em comparação com os indivíduos adultos. Não foram necessários ajustes de dose específicos para os doentes pediátricos para atingir os níveis séricos de IgG pretendidos. Não foram observadas diferenças nas propriedades farmacodinâmicas entre os doentes adultos e pediátricos com IDP do estudo.

Hizentra não foi avaliado em estudos clínicos em doentes pediátricos com PDIC com idade inferior a 18 anos.

Idosos

Não se observaram diferenças globais na segurança e na eficácia entre os indivíduos com IDP com >65 anos e os indivíduos com IDP entre os 18 e os 65 anos de idade. Nos estudos clínicos, o Hizentra foi avaliado em 13 indivíduos com IDP com > 65 anos de idade.

Não se observaram diferenças globais na segurança e na eficácia entre os indivíduos com PDIC com >65 anos e os indivíduos com PDIC entre os 18 e os 65 anos de idade. Nos estudos clínicos com doentes com PDIC, 61 indivíduos com > 65 anos de idade foram tratados com Hizentra.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

Após a administração subcutânea de Hizentra, foram atingidos picos de níveis séricos ao fim de aproximadamente 2 dias.

Eliminação

A cisão da IgG e dos complexos de IgG verifica-se nas células do sistema reticuloendotelial.

IDP

Num estudo clínico de fase III com Hizentra (n = 46), os indivíduos alcançaram níveis mínimos sustentados (mediana de 8,1 g/l) ao longo de um período de 29 semanas quando receberam doses semanais medianas de 0,06 a 0,24 g/kg pc.

Simulações por modelos farmacocinéticos da população empíricos sugeriram que podem obter-se níveis de exposição à IgG comparáveis ($AUC_{0-14\text{dias}}$, $C_{\min 14\text{dias}}$) se Hizentra for administrado por via subcutânea a intervalos de duas semanas, utilizando o dobro da dose semanal durante a terapêutica de manutenção.

Estas simulações também sugeriram que podem obter-se níveis séricos mínimos de IgG comparáveis quando a dose de manutenção semanal de Hizentra é administrada em quantidades proporcionais com uma frequência superior a uma vez por semana (por exemplo, 2 vezes por semana, 3 vezes por semana, 5 vezes por semana ou diariamente).

A simulação da omissão de 2-3 doses diárias resultou numa diminuição mediana do nível sérico de $IgG \leq 4\%$, em comparação com a administração diária consistente. Ao repor as doses omitidas quando se reiniciou a administração diária, o perfil de concentração mediano recuperou em 2 a 3 dias.

Contudo, se as doses omitidas não fossem repostas quando a administração foi retomada, demorava até 5-6 semanas para os níveis de IgG mínimos regressarem ao estado estacionário.

População pediátrica

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os doentes adultos e pediátricos do estudo realizado na IDP.

Idosos

Não foram observadas diferenças globais nos parâmetros farmacocinéticos entre os indivíduos com IDP com >65 anos e os indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade.

PDIC

No estudo PATH, os indivíduos (n=172) alcançaram níveis mínimos sustentados ao longo de um período de 24 semanas quando receberam doses semanais de 0,2 g/kg pc e 0,4 g/kg pc, respetivamente. A média (DP) das concentrações mínimas de IgG após tratamento com Hizentra no grupo de 0,4 g/kg pc foi de 20,4 (3,24) g/l e de 15,4 (3,06) g/l no grupo de 0,2 g/kg pc. Simulações por

modelos farmacocinéticos da população no estudo PATH sugerem que se obtém uma exposição à IgG comparável (C_{max} , AUC₀₋₁₄ dias, C_{min} , 14 dias) quando a dose semanal dupla de Hizentra é administrada a cada duas semanas nos indivíduos com PDIC. Estas simulações sugerem ainda que se obtém também uma exposição à IgG comparável quando a dose semanal de manutenção de Hizentra é dividida em várias doses, mais frequentes (2 a 7 vezes por semana) na população de doentes com PDIC.

População pediátrica

Hizentra não foi avaliado em estudos clínicos em doentes pediátricos com PDIC com idade inferior a 18 anos.

Idosos

Não foram observadas diferenças globais nos parâmetros farmacocinéticos entre os indivíduos com PDIC com >65 anos e os indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As imunoglobulinas são um componente normal do corpo humano. A L-prolina é um aminoácido fisiológico e não essencial.

A segurança de Hizentra foi avaliada em vários estudos pré-clínicos, com referência particular ao excipiente L-prolina. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança e de toxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-prolina
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses
A solução deve ser usada imediatamente após a abertura do frasco para injetáveis ou do blister com a seringa pré-cheia.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis ou o blister com a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis

5, 10 ou 20 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) e 50 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo II), com uma rolha (halobutilo), uma cápsula de fecho (encaixe de alumínio), um disco de abertura fácil (plástico).

Apresentações de 1, 10 ou 20 frascos para injetáveis:

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

10 g / 50 ml

Seringas pré-cheias

5, 10 ou 20 ml de solução numa seringa pré-cheia (copolímero de ciclo-olefina (CCO)) acondicionada num blister com uma saqueta de absorção de oxigénio.

Apresentações de 1 ou 10 seringas pré-cheias

1 g / 5 ml

2 g / 10 ml

4 g / 20 ml

Os toalhetes de álcool, as agulhas e outros itens ou dispositivos não se encontram na embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Hizentra é fornecido na forma de uma solução pronta a utilizar em frascos para injetáveis de utilização única ou em seringas pré-cheias de utilização única. Visto que a solução não contém conservantes, Hizentra deverá ser utilizado/administrado através de perfusão o mais rapidamente possível após a abertura do frasco ou do blister com a seringa pré-cheia.

Deve deixar-se que este medicamento fique à temperatura ambiente ou corporal antes da utilização.

A solução deve ser límpida e amarelo-pálido ou castanho-claro.

Soluções que se apresentem turvas ou com depósitos não devem ser utilizadas.

Qualquer medicamento não utilizado, resíduos e a saqueta de absorção de oxigénio devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injetáveis

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

Seringas pré-cheias

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de Abril de 2011

Data da primeira renovação: 18 de Fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3000 Bern 22
Suíça

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a submissão de RPS para este medicamento encontram-se estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal Europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (frasco para injetáveis)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea
imunoglobulina normal humana (SCIg)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém:

Imunoglobulina normal humana 200 mg

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

IgA..... ≤ 50 microgramas

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-prolina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

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

Frasco(s) para injetáveis



5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não injetar por via intravascular.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemanha

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (seringa pré-cheia)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea em seringas pré-cheias
imunoglobulina normal humana (SCIg)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém:

Imunoglobulina normal humana 200 mg

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

IgA..... ≤ 50 microgramas

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-prolina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Seringa(s) pré-cheia(s)



5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não injetar por via intravascular.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Manter o blister com a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemanha

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/687/015 1 seringa pré-cheia x 5 ml
EU/1/11/687/016 10 seringas pré-cheias x 5 ml
EU/1/11/687/017 1 seringa pré-cheia x 10 ml
EU/1/11/687/018 10 seringas pré-cheias x 10 ml
EU/1/11/687/019 1 seringa pré-cheia x 20 ml
EU/1/11/687/020 10 seringas pré-cheias x 20 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Hizentra

1 g

2 g

4 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea
imunoglobulina normal humana (SCIg)
Apenas para utilização por via subcutânea.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea em seringa pré-cheia
imunoglobulina normal humana (SCIg)
Apenas para utilização por via subcutânea.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea

Imunoglobulina normal humana (SCIg = imunoglobulina para administração subcutânea)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Hizentra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra
3. Como utilizar Hizentra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hizentra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hizentra e para que é utilizado

O que é Hizentra

Hizentra pertence à classe de medicamentos chamados imunoglobulinas normais humanas. As imunoglobulinas são também conhecidas como “anticorpos” e são proteínas do sangue que ajudam o seu corpo a combater infeções.

Como funciona Hizentra

Hizentra contém imunoglobulinas preparadas a partir do sangue de pessoas saudáveis. As imunoglobulinas são produzidas pelo sistema imunitário do corpo humano. Ajudam o seu corpo a combater infeções causadas por bactérias e vírus ou mantêm o equilíbrio no seu sistema imunitário (referida como imunomodulação). O medicamento funciona exatamente da mesma forma que as imunoglobulinas naturalmente presentes no seu corpo.

Para que é utilizado Hizentra

Terapêutica de substituição

Hizentra é utilizado para aumentar os níveis de imunoglobulina anormalmente baixos que tem no seu sangue para níveis normais (terapia de substituição). O medicamento é utilizado em adultos e crianças (0-18 anos) nas seguintes situações:

1. Tratamento de doentes que nascem com uma capacidade diminuída ou incapacidade de produzir imunoglobulinas (imunodeficiências primárias). Tal inclui doenças como:
 - níveis baixos de imunoglobulinas (hipogamaglobulinemia) ou ausência de imunoglobulinas (agamaglobulinemia) no sangue
 - combinação de níveis baixos de imunoglobulinas, infeções frequentes e incapacidade de produzir uma quantidade suficiente de anticorpos após a vacinação (imunodeficiência variável comum)
 - combinação de níveis baixos ou ausência de imunoglobulinas e ausência de células imunitárias ou células imunitárias não funcionais (imunodeficiência combinada grave)
 - falta de determinadas subclasses de imunoglobulina G, o que causa infeções repetidas.

Tratamento de doentes com níveis baixos ou disfuncionais de imunoglobulinas em condições adquiridas (imunodeficiência secundária) que apresentam infecções graves ou recorrentes devido a um sistema imunológico enfraquecido resultante de outras condições ou tratamentos.

Terapêutica de imunomodulação em doentes com PDIC

Hizentra é também utilizado em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC), uma forma de doença autoimune. A PDIC caracteriza-se por uma inflamação crónica dos nervos periféricos que provoca fraqueza muscular e/ou dormência principalmente nas pernas e nos braços. Pensa-se que o mecanismo de defesa do corpo realça esta inflamação e as imunoglobulinas presentes no Hizentra ajudam a proteger os nervos de serem atacados (terapêutica de imunomodulação).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra

NÃO efetue a perfusão de Hizentra:

- ▶ se tem alergia às imunoglobulinas humanas, ao polissorbato 80 ou à L-prolina.
 - ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde antes do tratamento se tiver apresentado intolerância a um destes componentes no passado.
- ▶ se sofrer de hiperprolinemia (uma doença genética que causa elevados níveis de aminoácido prolina no sangue).
- ▶ num vaso sanguíneo.

Advertências e precauções

- ➔ Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Hizentra.

Pode ser alérgico (hipersensível) às imunoglobulinas (anticorpos) sem o saber. As verdadeiras reações de hipersensibilidade são, no entanto, raras. Podem acontecer mesmo que anteriormente lhe tenham sido administradas imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem. Tal pode suceder, em particular, se o seu sangue não tiver imunoglobulinas suficientes do tipo A (IgA) (deficiência em IgA).

- ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde antes do tratamento no caso de ter deficiência de imunoglobulina de tipo A (IgA). Hizentra contém quantidades residuais de IgA, o que pode causar uma reação alérgica.

Nestes casos raros surgem reações alérgicas tais como a diminuição brusca da tensão arterial ou choque (ver também secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

- ➔ Se notar alguma destas reações durante a perfusão de Hizentra, interrompa a perfusão e contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo.
- ➔ Informe o seu médico se tem antecedentes de doença do coração ou dos vasos sanguíneos ou coágulos sanguíneos, se tem sangue espesso ou se esteve imóvel durante algum tempo. Estes fatores podem aumentar o risco de ter um coágulo sanguíneo após a utilização de Hizentra. Informe também o seu médico sobre os medicamentos que está a tomar, uma vez que certos medicamentos, como os que contêm a hormona estrogénio (por exemplo, pílulas anticoncetivas), podem aumentar o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo. Contacte imediatamente o seu médico se sentir sinais e sintomas como falta de ar, dor no peito, dor e inchaço de um membro, fraqueza ou adormecimento de um lado do corpo após a administração de Hizentra.
- ➔ Contacte o seu médico se sentir os seguintes sinais e sintomas: dores de cabeça intensas, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos após a administração de Hizentra. O seu médico decidirá se são necessários testes adicionais e se Hizentra deve continuar.

O seu profissional de saúde irá evitar possíveis complicações assegurando que:

- ▶ não é sensível à imunoglobulina normal humana.
 - O medicamento deve ser administrado inicialmente devagar. A taxa de perfusão indicada na secção 3. “Como utilizar Hizentra” tem de ser cumprida.
- ▶ é cuidadosamente vigiado quanto a sintomas ao longo do período de perfusão, sobretudo se:
 - estiver a receber imunoglobulina normal humana pela primeira vez
 - tiver mudado de medicamento
 - houver um intervalo longo (mais de oito semanas) desde a última perfusão.

Nestes casos, deve ser vigiado durante a primeira perfusão e na hora imediatamente a seguir. Se as situações acima indicadas não se aplicarem ao seu caso, recomenda-se que seja observado durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Outros medicamentos e Hizentra

- ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- ➔ Não pode misturar outros medicamentos com Hizentra.
- ➔ Antes de ser vacinado, informe o médico responsável pela vacinação sobre o seu tratamento com Hizentra.

Hizentra pode reduzir o efeito de algumas vacinas vivas, como as vacinas contra o sarampo, a rubéola, a papeira e a varicela. Por este motivo, depois de receber este medicamento pode ter de esperar até 3 meses para receber a sua vacina viva atenuada. No caso da vacina contra o sarampo, esta redução pode persistir até 1 ano.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- ➔ Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou profissional de saúde. O seu médico decidirá se Hizentra lhe pode ser administrado durante a gravidez ou enquanto estiver a amamentar.

Não se realizaram estudos clínicos com Hizentra em mulheres grávidas. No entanto, os medicamentos que contêm imunoglobulinas já são utilizados há anos em mulheres grávidas ou a amamentar e não se observaram efeitos nocivos no decurso da gravidez ou no bebé.

Se estiver a amamentar e a receber Hizentra, as imunoglobulinas do medicamento também podem encontrar-se no leite materno. Por isso, o seu bebé poderá ficar protegido contra determinadas infeções.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os doentes podem sentir efeitos, tais como tonturas ou náuseas, durante o tratamento com Hizentra que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tal acontecer, não deve conduzir ou utilizar máquinas até que estes efeitos tenham desaparecido.

Hizentra contém prolina.

Não o pode receber se sofre de hiperprolinemia (ver também a secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra”). Informe o seu médico antes do tratamento.

Outras informações importantes sobre Hizentra

Análises ao sangue

Após Hizentra lhe ter sido administrado, os resultados de determinadas análises ao sangue (testes serológicos) podem ficar comprometidos durante algum tempo.

- ➔ Informe o seu médico sobre o seu tratamento com Hizentra antes de qualquer análise ao sangue.

Informação sobre a origem de Hizentra

Hizentra é produzido a partir de plasma de sangue humano (esta é a parte líquida do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas determinadas medidas para evitar que se transmitam infeções para os doentes. Estas incluem:

- escolha cuidadosa dos doadores de sangue e plasma, para garantir que sejam excluídos os que apresentem riscos de serem portadores de infeções, e
- a análise de cada dádiva e de reservas de plasma quanto a sinais de vírus/infeções.

Os fabricantes destes medicamentos incluem igualmente etapas no processamento do sangue ou do plasma que podem inativar ou remover os vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída por completo. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros tipos de infeções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus revestidos, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH, o vírus da SIDA), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C (inflamação do fígado), e para o vírus não revestido da hepatite A e o parvovírus B19.

➔ Recomenda-se vivamente que, sempre que lhe seja administrada uma dose de Hizentra, seja registado o nome e o número de lote do medicamento por forma a manter um registo dos lotes utilizados (ver secção 3 “Como utilizar Hizentra”).

Hizentra contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis/seringa, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Hizentra

Utilize este medicamento sempre exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Posologia

O seu médico calculará a dose correta que deve tomar tendo em conta o seu peso corporal e resposta ao tratamento.

Não altere a dose nem o intervalo de administração sem antes consultar o seu médico.

Por favor fale com o seu médico se pensa que devia receber Hizentra com maior ou menor frequência. Se pensa que omitiu uma dose, fale com o seu médico o mais rapidamente possível.

Terapêutica de substituição

O seu médico irá determinar se necessita de uma dose inicial (para adultos e crianças) de, pelo menos, 1 a 2,5 ml/kg de peso corporal, dividida por vários dias. Seguidamente, poderão ser administradas doses de manutenção em intervalos repetidos, de diariamente a uma vez a cada duas semanas, para atingir a dose mensal cumulativa de cerca de 2 a 4 ml/kg de peso corporal. O seu profissional de saúde pode ajustar a dose com base na sua resposta ao tratamento.

Terapêutica de imunomodulação

O seu médico iniciará a terapêutica com Hizentra 1 semana após a sua última perfusão de imunoglobulina intravenosa, através de uma administração debaixo da pele (via subcutânea) numa dose semanal de 1,0 a 2,0 ml/kg de peso corporal. O seu médico determinará a sua dose semanal de Hizentra. As doses de manutenção semanais podem ser divididas em doses mais pequenas e administradas tão frequentemente quanto necessário durante a semana. Para uma administração cada duas semanas, o seu médico duplicará a dose semanal de Hizentra. O seu profissional de saúde pode ajustar a dose com base na sua resposta ao tratamento.

Modo e via de administração

Em caso de tratamento em casa, este será iniciado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de imunodeficiências/PDIC com SCIG e na orientação de doentes para tratamento em casa.

Receberá instruções e formação sobre:

- técnicas de perfusão asséticas
- como manter o diário de registo do tratamento, e
- medidas a tomar em caso de efeitos indesejáveis graves.

Local (loais) de perfusão

- Administre Hizentra apenas sob a pele.
- Pode efetuar a perfusão de Hizentra em locais como o abdómen, coxa, braço e anca. Se necessitar de doses mais elevadas (> 50 ml), tente administrá-las em vários locais.
- É possível utilizar um número ilimitado de locais de injeção ao mesmo tempo. Os locais de injeção devem distanciar-se pelo menos 5 cm uns dos outros.

- No caso de utilizar uma técnica assistida com uma bomba de perfusão (perfusão assistida com uma bomba), pode ser usado mais de um dispositivo de perfusão em simultâneo.
- No caso de utilizar uma técnica de perfusão manual com uma seringa, só poderá utilizar um local de perfusão por seringa. Se necessitar de administrar uma seringa adicional de Hizentra, terá de utilizar uma nova agulha de injeção estéril e mudar o local de perfusão.
- O volume de produto que é perfundido num determinado local pode variar.

Taxa(s) de perfusão

O seu médico determinará qual a técnica de perfusão apropriada e a taxa de perfusão que deverá utilizar tendo em consideração a sua dose individual, a frequência de administração e a tolerabilidade do produto.

Perfusão assistida com dispositivo:

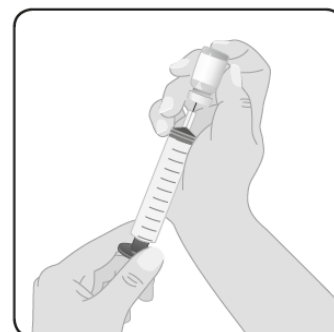
A taxa de perfusão inicial recomendada é de até 20 ml/hora/local. Se bem tolerada, pode aumentar gradualmente a taxa de perfusão até 35 ml/hora/local nas duas perfusões subsequentes. Em seguida, a taxa de perfusão pode ser aumentada em função da sua tolerabilidade.

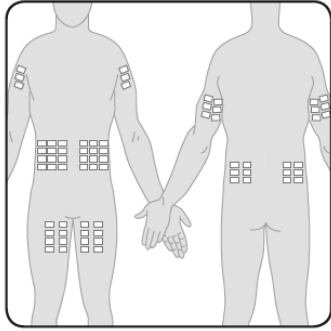

Perfusão manual:

A taxa de perfusão inicial recomendada não deve exceder 0,5 ml/min/local (30 ml/hora/local). Se for bem tolerada, a taxa de perfusão pode ser aumentada até 2,0 ml/min/local (120 ml/hora/local) para perfusões subsequentes. Depois, a taxa de perfusão pode ser ainda aumentada tendo em consideração a sua tolerabilidade.

Instruções de utilização

Siga os passos abaixo indicados e utilize uma técnica asséptica para administrar Hizentra.	
1	Limpe a superfície Limpe cuidadosamente a mesa ou outra superfície plana usando um toalhete antisséptico.
2	Reúna os itens Coloque o Hizentra, outros itens e o equipamento necessário para a perfusão numa superfície limpa e plana.
3	Lave e seque cuidadosamente as mãos
4	Verifique os frascos para injetáveis Inspecione visualmente o Hizentra para deteção de partículas na solução ou aparecimento de coloração, assim como o prazo de validade antes de administrar Hizentra. Não utilize soluções que estejam turvas ou contenham partículas. Não utilize soluções que tenham estado congeladas. Administre a solução que deverá estar à temperatura ambiente ou à temperatura do corpo. Após a abertura do frasco para injetáveis, utilize imediatamente a solução.
5	Preparação do Hizentra para perfusão <i>Limpe a tampa do frasco para injetáveis</i> – Retire a tampa de proteção do frasco para injetáveis de forma a expor a parte central da tampa de borracha. Limpe a tampa com um toalhete de álcool ou com uma preparação antisséptica e deixe secar. <i>Transferência do Hizentra para a seringa para perfusão</i> – Insira um dispositivo de transferência ou uma agulha numa seringa estéril usando uma técnica asséptica. Se utilizar um dispositivo de transferência (ponto de punção ventilado), siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo. Se utilizar uma agulha puxe o êmbolo para trás para introduzir na seringa uma quantidade de ar que seja comparável à quantidade de Hizentra a ser transferida. Em seguida, insira a agulha no centro da tampa do frasco para injetáveis e, para evitar a formação de espuma, injete ar na parte de cima do frasco para injetáveis (não no líquido). Finalmente, retire o volume de Hizentra pretendido. Quando utilizar vários frascos para injetáveis para obter a dose desejada, repita este passo.



6	<p>Preparação do tubo Insira o tubo de administração ou o kit da agulha na seringa. Retire todo o ar que reste no tubo.</p>
7	<p>Prepare o(s) local(ais) de perfusão Selecione o(s) local(ais) de perfusão – O número e a localização dos locais de perfusão dependem do volume da dose total. Os locais de perfusão devem distanciar-se pelo menos 5 cm uns dos outros. Poderá utilizar simultaneamente um número ilimitado de locais.</p>  <p>Limpe o(s) local(ais) de perfusão usando uma preparação antisséptica para a pele. Deixe secar cada local antes de prosseguir.</p>
8	<p>Insira a agulha Segure na pele entre 2 dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo.</p> <p>Prenda a agulha à pele – Se necessário utilize gaze e adesivo ou uma compressa transparente para prender a agulha no local.</p> 
9	<p>Perfusão de Hizentra Inicie a perfusão. Se utilizar uma bomba de perfusão, siga as instruções do fabricante.</p>
10	<p>Registe a perfusão Registe os seguintes dados no seu diário de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a data de administração, • o número do lote do medicamento, e • o volume perfundido, a velocidade de administração, o número e a localização dos locais de perfusão.
11	<p>Limpeza Após a administração elimine qualquer produto que não tenha sido utilizado e todo o material usado, em conformidade com os requisitos locais.</p>

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

Se utilizar mais Hizentra do que deveria

Se acha que administrou demasiado Hizentra, fale com o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hizentra

Se acha que falhou uma dose, fale com o seu médico assim que possível.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

- ▶ Em casos isolados, pode ser alérgico (hipersensível) às imunoglobulinas e podem ocorrer reações alérgicas tais como uma diminuição brusca da tensão arterial ou choque (por exemplo,

pode sentir atordoamento, tonturas, desmaiar quando estiver de pé, frio nas mãos e pés, sentir um batimento cardíaco anormal ou dores no peito, ou ainda visão turva).

- ▶ Em casos isolados, pode sentir dor e/ou inchaço de um braço ou de uma perna com produção de calor na zona afetada, descoloração de um braço ou de uma perna, falta de ar inexplicável, dor ou desconforto no peito que se agrava quando inspira profundamente, pulsação rápida inexplicável, dormência ou fraqueza num dos lados do corpo, confusão súbita, problemas na fala ou na compreensão, que podem ser sinais de um coágulo no sangue.
- ▶ Em casos isolados, pode sentir uma forte dor de cabeça com náuseas, vômitos, rigidez no pescoço, febre e sensibilidade à luz, que podem ser sinais de SMA (síndrome de meningite asséptica), que é uma inflamação não infecciosa temporária reversível das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinal.

➔ Se notar estes sinais durante a perfusão de Hizentra, interrompa a perfusão e dirija-se imediatamente para o hospital mais próximo.

Ver também a secção 2 deste folheto acerca do risco de reações alérgicas, coágulos no sangue e SMA.

Os efeitos indesejáveis observados em estudos clínicos controlados são apresentados por ordem decrescente de frequência. Os efeitos indesejáveis observados após comercialização têm uma frequência desconhecida:

Os seguintes efeitos indesejáveis são **muito frequentes** (afetam mais de 1 doente em 10):

- Dores de cabeça
- Erupções na pele
- Reações no local de perfusão

Os seguintes efeitos indesejáveis são **frequentes** (afetam 1 a 10 doentes em 100):

- Tonturas
- Enxaqueca
- Tensão arterial elevada (hipertensão)
- Diarreia
- Dor no abdómen
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Vômitos
- Comichão (prurido)
- Erupções na pele (urticária)
- Dor relacionada com os músculos e os ossos (dor musculoesquelética)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Febre
- Cansaço (fadiga), incluindo sensação de mal-estar geral (indisposição)
- Dor no peito
- Sintomas semelhantes aos da gripe
- Dor

Os seguintes efeitos indesejáveis são **pouco frequentes** (afetam 1 a 10 doentes em 1.000):

- Hipersensibilidade
- Tremuras involuntárias numa ou mais partes do corpo (tremor, incluindo hiperatividade psicomotora)
- Ritmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- Rubor
- Espasmo nos músculos
- Fraqueza nos músculos
- Arrepios, incluindo temperatura corporal baixa

- Resultados anómalos nas análises ao sangue que podem indicar mau funcionamento do fígado e dos rins

Em casos isolados, podem ocorrer úlceras ou sensação de queimadura no local de perfusão.

→ Poderá reduzir possíveis efeitos indesejáveis se efetuar a perfusão de Hizentra lentamente.

Podem ocorrer efeitos indesejáveis como estes mesmo que lhe tenham administrado antes imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem.

Consultar também a secção 2, “O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra”, para obter informações adicionais sobre as circunstâncias que aumentam o risco de efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hizentra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem após EXP.
- Visto que a solução não contém conservantes, tem de a utilizar/perfundir o mais rapidamente possível após a abertura do frasco.
- Não conservar acima de 25°C.
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu profissional de saúde como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hizentra

- A **substância ativa** é a imunoglobulina normal humana. Um ml contém 200 mg de imunoglobulina normal humana, da qual pelo menos 98% é imunoglobulina de tipo G (IgG). A percentagem aproximada das subclasses de IgG é a seguinte:

IgG1 69%

IgG2 26%

IgG3 3%

IgG4 2%

Este medicamento contém vestígios de IgA (não mais de 50 microgramas/ml).

- Os **outros componentes** (excipientes) são L-prolina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Hizentra e conteúdo da embalagem

Hizentra é uma solução para injeção subcutânea (200 mg/ml). A cor pode variar entre o amarelo-pálido e o castanho claro.

Hizentra encontra-se disponível em frascos para injetáveis de 5, 10, 20 ou 50 ml.

Hizentra encontra-se também disponível em seringas pré-cheias de 5, 10 e 20 ml.

Apresentações:

Embalagens com 1, 10 ou 20 frascos para injetáveis.

Hizentra encontra-se também disponível em embalagens com 1 ou 10 seringas pré-cheias.

Por favor note que os toalhetes de álcool, as agulhas e outro material ou equipamento não são fornecidos dentro da embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Tlf: +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 SlovenijiTel: +386

41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hizentra 200 mg/ml solução para injeção subcutânea em seringa pré-cheia
Imunoglobulina normal humana (SCIg = imunoglobulina para administração subcutânea)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Hizentra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra
3. Como utilizar Hizentra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hizentra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hizentra e para que é utilizado

O que é Hizentra

Hizentra pertence à classe de medicamentos chamados imunoglobulinas normais humanas. As imunoglobulinas são também conhecidas como “anticorpos” e são proteínas do sangue que ajudam o seu corpo a combater infeções.

Como funciona Hizentra

Hizentra contém imunoglobulinas preparadas a partir do sangue de pessoas saudáveis. As imunoglobulinas são produzidas pelo sistema imunitário do corpo humano. Ajudam o seu corpo a combater infeções causadas por bactérias e vírus ou mantêm o equilíbrio no seu sistema imunitário (referida como imunomodulação). O medicamento funciona exatamente da mesma forma que as imunoglobulinas naturalmente presentes no seu corpo.

Para que é utilizado Hizentra

Terapêutica de substituição

Hizentra é utilizado para aumentar os níveis de imunoglobulina anormalmente baixos que tem no seu sangue para níveis normais (terapia de substituição). O medicamento é utilizado em adultos e crianças (0-18 anos) nas seguintes situações:

1. Tratamento de doentes que nascem com uma capacidade diminuída ou incapacidade de produzir imunoglobulinas (imunodeficiências primárias). Tal inclui doenças como:
 - níveis baixos de imunoglobulinas (hipogamaglobulinemia) ou ausência de imunoglobulinas (agamaglobulinemia) no sangue
 - combinação de níveis baixos de imunoglobulinas, infeções frequentes e incapacidade de produzir uma quantidade suficiente de anticorpos após a vacinação (imunodeficiência variável comum)
 - combinação de níveis baixos ou ausência de imunoglobulinas e ausência de células imunitárias ou células imunitárias não funcionais (imunodeficiência combinada grave)
 - falta de determinadas subclasses de imunoglobulina G, o que causa infeções repetidas.

Tratamento de doentes com níveis baixos ou disfuncionais de imunoglobulinas em condições adquiridas (imunodeficiência secundária) que apresentam infeções graves ou recorrentes devido a um sistema imunológico enfraquecido resultante de outras condições ou tratamentos.

Terapêutica de imunomodulação em doentes com PDIC

Hizentra é também utilizado em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC), uma forma de doença autoimune. A PDIC caracteriza-se por uma inflamação crónica dos nervos periféricos que provoca fraqueza muscular e/ou dormência principalmente nas pernas e nos braços. Pensa-se que o mecanismo de defesa do corpo realça esta inflamação e as imunoglobulinas presentes no Hizentra ajudam a proteger os nervos de serem atacados (terapêutica de imunomodulação).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra

NÃO efetue a perfusão de Hizentra:

- ▶ se tem alergia às imunoglobulinas humanas, ao polissorbato 80 ou à L-prolina.
 - ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde antes do tratamento se tiver apresentado intolerância a um destes componentes no passado.
- ▶ se sofrer de hiperprolinemia (uma doença genética que causa elevados níveis de aminoácido prolina no sangue).
- ▶ num vaso sanguíneo.

Advertências e precauções

- ➔ Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Hizentra.

Pode ser alérgico (hipersensível) às imunoglobulinas (anticorpos) sem o saber. As verdadeiras reações de hipersensibilidade são, no entanto, raras. Podem acontecer mesmo que anteriormente lhe tenham sido administradas imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem. Tal pode suceder, em particular, se o seu sangue não tiver imunoglobulinas suficientes do tipo A (IgA) (deficiência em IgA).

- ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde antes do tratamento no caso de ter deficiência de imunoglobulina de tipo A (IgA). Hizentra contém quantidades residuais de IgA, o que pode causar uma reação alérgica.

Nestes casos raros surgem reações alérgicas tais como a diminuição brusca da tensão arterial ou choque (ver também secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

- ➔ Se notar alguma destas reações durante a perfusão de Hizentra, interrompa a perfusão e contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente para o hospital mais próximo.
- ➔ Informe o seu médico se tem antecedentes de doença do coração ou dos vasos sanguíneos ou coágulos sanguíneos, se tem sangue espesso ou se esteve imóvel durante algum tempo. Estes fatores podem aumentar o risco de ter um coágulo sanguíneo após a utilização de Hizentra. Informe também o seu médico sobre os medicamentos que está a tomar, uma vez que certos medicamentos, como os que contêm a hormona estrogénio (por exemplo, pílulas anticoncetivas), podem aumentar o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo. Contacte imediatamente o seu médico se sentir sinais e sintomas como falta de ar, dor no peito, dor e inchaço de um membro, fraqueza ou adormecimento de um lado do corpo após a administração de Hizentra.
- ➔ Contacte o seu médico se sentir os seguintes sinais e sintomas: dores de cabeça intensas, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos após a administração de Hizentra. O seu médico decidirá se são necessários testes adicionais e se Hizentra deve continuar.

O seu profissional de saúde irá evitar possíveis complicações assegurando que:

- ▶ não é sensível à imunoglobulina normal humana.
O medicamento deve ser administrado inicialmente devagar. A taxa de perfusão indicada na secção 3. “Como utilizar Hizentra” tem de ser cumprida.
- ▶ é cuidadosamente vigiado quanto a sintomas ao longo do período de perfusão, sobretudo se:
 - estiver a receber imunoglobulina normal humana pela primeira vez
 - tiver mudado de medicamento
 - houver um intervalo longo (mais de oito semanas) desde a última perfusão.

Nestes casos, deve ser vigiado durante a primeira perfusão e na hora imediatamente a seguir. Se as situações acima indicadas não se aplicarem ao seu caso, recomenda-se que seja observado durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Outros medicamentos e Hizentra

- ➔ Informe o seu médico ou profissional de saúde se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
- ➔ Não pode misturar outros medicamentos com Hizentra.
- ➔ Antes de ser vacinado, informe o médico responsável pela vacinação sobre o seu tratamento com Hizentra.

Hizentra pode reduzir o efeito de algumas vacinas vivas, como as vacinas contra o sarampo, a rubéola, a papeira e a varicela. Por este motivo, depois de receber este medicamento pode ter de esperar até 3 meses para receber a sua vacina viva atenuada. No caso da vacina contra o sarampo, esta redução pode persistir até 1 ano.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- ➔ Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou profissional de saúde. O seu médico decidirá se Hizentra lhe pode ser administrado durante a gravidez ou enquanto estiver a amamentar.

Não se realizaram estudos clínicos com Hizentra em mulheres grávidas. No entanto, os medicamentos que contêm imunoglobulinas já são utilizados há anos em mulheres grávidas ou a amamentar e não se observaram efeitos nocivos no decurso da gravidez ou no bebé.

Se estiver a amamentar e a receber Hizentra, as imunoglobulinas do medicamento também podem encontrar-se no leite materno. Por isso, o seu bebé poderá ficar protegido contra determinadas infeções.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os doentes podem sentir efeitos, tais como tonturas ou náuseas, durante o tratamento com Hizentra que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tal acontecer, não deve conduzir ou utilizar máquinas até que estes efeitos tenham desaparecido.

Hizentra contém prolina.

Não o pode receber se sofre de hiperprolinemia (ver também a secção 2 “O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra”). Informe o seu médico antes do tratamento.

Outras informações importantes sobre Hizentra

Análises ao sangue

Após Hizentra lhe ter sido administrado, os resultados de determinadas análises ao sangue (testes serológicos) podem ficar comprometidos durante algum tempo.

- ➔ Informe o seu médico sobre o seu tratamento com Hizentra antes de qualquer análise ao sangue.

Informação sobre a origem de Hizentra

Hizentra é produzido a partir de plasma de sangue humano (esta é a parte líquida do sangue). Quando os medicamentos são produzidos a partir de plasma ou sangue humano, são tomadas determinadas medidas para evitar que se transmitam infeções para os doentes. Estas incluem:

- escolha cuidadosa dos doadores de sangue e plasma, para garantir que sejam excluídos os que apresentem riscos de serem portadores de infeções, e
- a análise de cada dádiva e de reservas de plasma quanto a sinais de vírus/infeções.

Os fabricantes destes medicamentos incluem igualmente etapas no processamento do sangue ou do plasma que podem inativar ou remover os vírus. Apesar destas medidas, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser excluída por completo. O mesmo também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros tipos de infeções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus revestidos, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH, o vírus da SIDA), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C (inflamação do fígado), e para o vírus não revestido da hepatite A e o parvovírus B19.

➔ Recomenda-se vivamente que, sempre que lhe seja administrada uma dose de Hizentra, seja registado o nome e o número de lote do medicamento por forma a manter um registo dos lotes utilizados (ver secção 3 “Como utilizar Hizentra”).

Hizentra contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis/seringa, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Hizentra

Utilize este medicamento sempre exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Posologia

O seu médico calculará a dose correta que deve tomar tendo em conta o seu peso corporal e resposta ao tratamento.

Não altere a dose nem o intervalo de administração sem antes consultar o seu médico.

Por favor fale com o seu médico se pensa que devia receber Hizentra com maior ou menor frequência. Se pensa que omitiu uma dose, fale com o seu médico o mais rapidamente possível.

Terapêutica de substituição

O seu médico irá determinar se necessita de uma dose inicial (para adultos e crianças) de, pelo menos, 1 a 2,5 ml/kg de peso corporal, dividida por vários dias. Seguidamente, poderão ser administradas doses de manutenção em intervalos repetidos, de diariamente a uma vez a cada duas semanas, para atingir a dose mensal cumulativa de cerca de 2 a 4 ml/kg de peso corporal. O seu profissional de saúde pode ajustar a dose com base na sua resposta ao tratamento.

Terapêutica de imunomodulação

O seu médico iniciará a terapêutica com Hizentra 1 semana após a sua última perfusão de imunoglobulina intravenosa, através de uma administração debaixo da pele (via subcutânea) numa dose semanal de 1,0 a 2,0 ml/kg de peso corporal. O seu médico determinará a sua dose semanal de Hizentra. As doses de manutenção semanais podem ser divididas em doses mais pequenas e administradas tão frequentemente quanto necessário durante a semana. Para uma administração cada duas semanas, o seu médico duplicará a dose semanal de Hizentra. O seu profissional de saúde pode ajustar a dose com base na sua resposta ao tratamento.

Modo e via de administração

Em caso de tratamento em casa, este será iniciado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de imunodeficiências/ PDIC com SCIG e na orientação de doentes para tratamento em casa.

Receberá instruções e formação sobre:

- técnicas de perfusão assépticas
- como manter o diário de registo do tratamento, e
- medidas a tomar em caso de efeitos indesejáveis graves.

Local (loais) de perfusão

- Administre Hizentra apenas sob a pele.
- Pode efetuar a perfusão de Hizentra em locais como o abdómen, coxa, braço e anca. Se necessitar de doses mais elevadas (> 50 ml), tente administrá-las em vários locais.
- É possível utilizar um número ilimitado de locais de injeção ao mesmo tempo. Os locais de injeção devem distanciar-se pelo menos 5 cm uns dos outros.
- No caso de utilizar uma técnica assistida com uma bomba de perfusão (perfusão assistida com uma bomba), pode ser usado mais de um dispositivo de perfusão em simultâneo.
- No caso de utilizar uma técnica de perfusão manual com uma seringa, só poderá utilizar um local de perfusão por seringa. Se necessitar de administrar uma seringa adicional de Hizentra, terá de utilizar uma nova agulha de injeção estéril e mudar o local de perfusão.
- O volume de produto que é perfundido num determinado local pode variar.

Taxa(s) de perfusão

O seu médico determinará qual a técnica de perfusão apropriada e a taxa de perfusão que deverá utilizar tendo em consideração a sua dose individual, a frequência de administração e a tolerabilidade do produto.

Perfusão assistida com dispositivo:

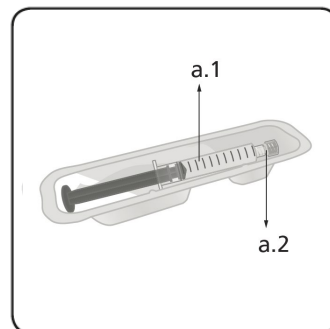
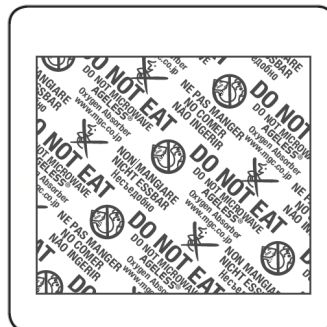
A taxa de perfusão inicial recomendada é de até 20 ml/hora/local. Se bem tolerada, pode aumentar gradualmente a taxa de perfusão até 35 ml/hora/local nas duas perfusões subsequentes. Em seguida, a taxa de perfusão pode ser aumentada em função da sua tolerabilidade.

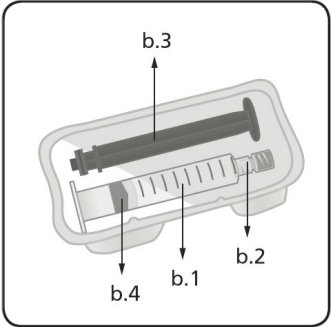
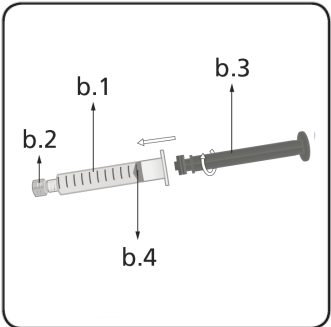
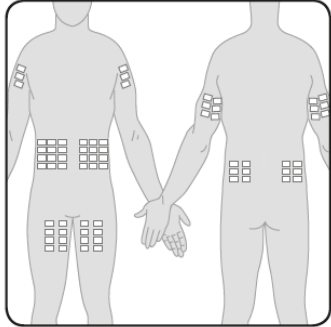

Perfusão manual:

A taxa de perfusão inicial recomendada não deve exceder 0,5 ml/min/local (30 ml/hora/local). Se for bem tolerada, a taxa de perfusão pode ser aumentada até 2,0 ml/min/local (120 ml/hora/local) para perfusões subsequentes. Depois, a taxa de perfusão pode ser ainda aumentada tendo em consideração a sua tolerabilidade.

Instruções de utilização

Siga os passos abaixo indicados e utilize uma técnica asséptica para administrar Hizentra.	
1	Limpe a superfície Limpe cuidadosamente a mesa ou outra superfície plana usando um toalhete antisséptico.
2	Reúna os itens Coloque o Hizentra, outros itens e o equipamento necessário para a perfusão numa superfície limpa e plana.
3	Lave e seque cuidadosamente as mãos
4	Verifique os blisters com as seringas pré-cheias Verifique os blisters com as seringas pré-cheias Inspecione visualmente o Hizentra para deteção de partículas na solução ou aparecimento de coloração, assim como o prazo de validade antes de administrar Hizentra. Não utilize soluções que estejam turvas ou contenham partículas. Não utilize soluções que tenham estado congeladas. Administre a solução que deverá estar à temperatura ambiente ou à temperatura do corpo. Após a abertura do blister com a seringa pré-cheia, utilize imediatamente a solução. Por favor elimine a saqueta de absorção de oxigénio (que se encontra debaixo da seringa).
5	Preparação do Hizentra para perfusão As seringas pré-cheias de 5 ml, 10 ml e 20 ml são fornecidas prontas a usar. As seringas pré-cheias de 5 ml e 10 ml (a.1) estão totalmente preparadas. Antes da utilização da seringa pré-cheia de 20 ml (b.1), enrosque o êmbolo (b.3) no corpo da seringa pré-cheia que tem uma rosca no interior (b.4).



	<p>Todas as seringas pré-cheias têm um <i>luer lock</i> padrão (a.2 e b.2) que é uma conexão de rosca na extremidade da seringa que funciona como um fecho que impede a saída do líquido.</p> <p>Se utiliza uma bomba de perfusão com seringa, as seringas pré-cheias de Hizentra podem ser colocadas diretamente na bomba de perfusão com seringa caso as dimensões da seringa correspondam aos requisitos da bomba de perfusão.</p> <p>Caso a seringa pré-cheia possa ser colocada diretamente na bomba de perfusão, passe para o Passo 6.</p> <p>Caso a seringa pré-cheia do Hizentra não corresponda aos requisitos da bomba de perfusão, então o conteúdo da seringa pré-cheia pode ser transferido para outra seringa com o tamanho específico da bomba de perfusão.</p>	 
6	<p>Preparação do tubo Insira o tubo de administração ou o kit da agulha na seringa. Retire todo o ar que reste no tubo.</p>	
7	<p>Prepare o(s) local(ais) de perfusão Selecione o(s) local(ais) de perfusão – O número e a localização dos locais de perfusão dependem do volume da dose total. Os locais de perfusão devem distanciar-se pelo menos 5 cm uns dos outros. Poderá utilizar simultaneamente um número ilimitado de locais.</p> <p>Limpe o(s) local(ais) de perfusão usando uma preparação antisséptica para a pele. Deixe secar cada local antes de prosseguir.</p>	
8	<p>Segure na pele entre 2 dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo.</p> <p>Prenda a agulha à pele – Se necessário utilize gaze e adesivo ou uma compressa transparente para prender a agulha no local.</p>	
9	<p>Inicie a perfusão. Se utilizar uma bomba de perfusão, siga as instruções do fabricante.</p>	
10	<p>Registe a perfusão Registe os seguintes dados no seu diário de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a data de administração, • o número do lote do medicamento e • o volume perfundido, a velocidade de administração, o número e a localização dos locais de perfusão. 	

11	Limpeza Após a administração elimine qualquer produto que não tenha sido utilizado e todo o material usado em conjunto com a saqueta de absorção de oxigénio, em conformidade com os requisitos locais.
-----------	---

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou profissional de saúde.

Se utilizar mais Hizentra do que deveria

Se acha que administrou demasiado Hizentra, fale com o seu médico assim que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hizentra

Se acha que falhou uma dose, fale com o seu médico assim que possível.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

- ▶ Em casos isolados, pode ser alérgico (hipersensível) às imunoglobulinas e podem ocorrer reações alérgicas tais como uma diminuição brusca da tensão arterial ou choque (por exemplo, pode sentir atordoamento, tonturas, desmaiar se estiver de pé, frio nas mãos e pés, sentir um batimento cardíaco anormal ou dores no peito, ou ainda visão turva).
- ▶ Em casos isolados, pode sentir dor e/ou inchaço de um braço ou de uma perna com produção de calor na zona afetada, descoloração de um braço ou de uma perna, falta de ar inexplicável, dor ou desconforto no peito que se agrava quando inspira profundamente, pulsação rápida inexplicável, dormência ou fraqueza num dos lados do corpo, confusão súbita, problemas na fala ou na compreensão, que podem ser sinais de um coágulo no sangue.
- ▶ Em casos isolados, pode sentir uma forte dor de cabeça com náuseas, vômitos, rigidez no pescoço, febre e sensibilidade à luz, que podem ser sinais de SMA (síndrome de meningite asséptica), uma inflamação não infecciosa temporária reversível das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinal.

➔ Se notar estes sinais durante a perfusão de Hizentra, interrompa a perfusão e dirija-se imediatamente para o hospital mais próximo.

Ver também a secção 2 deste folheto acerca do risco de reações alérgicas, coágulos no sangue e SMA.

Os efeitos indesejáveis observados em estudos clínicos controlados são apresentados por ordem decrescente de frequência. Os efeitos indesejáveis observados após comercialização têm uma frequência desconhecida:

Os seguintes efeitos indesejáveis são **muito frequentes** (afetam mais de 1 doente em 10):

- Dores de cabeça
- Erupções na pele
- Reações no local de perfusão

Os seguintes efeitos indesejáveis são **frequentes** (afetam 1 a 10 doentes em 100):

- Tonturas
- Enxaqueca
- Tensão arterial elevada (hipertensão)
- Diarreia
- Dor no abdómen
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Vômitos

- Comichão (prurido)
- Erupções na pele (urticária)
- Dor relacionada com os músculos e os ossos (dor musculoesquelética)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Febre
- Cansaço (fadiga), incluindo sensação de mal-estar geral (indisposição)
- Dor no peito
- Sintomas semelhantes aos da gripe
- Dor

Os seguintes efeitos indesejáveis são **pouco frequentes** (afetam 1 a 10 doentes em 1.000):

- Hipersensibilidade
- Tremuras involuntárias numa ou mais partes do corpo (tremor, incluindo hiperatividade psicomotora)
- Ritmo cardíaco acelerado (taquicardia)
- Rubor
- Espasmos nos músculos
- Fraqueza nos músculos
- Arrepios, incluindo temperatura corporal baixa
- Resultados anómalos nas análises ao sangue que podem indicar mau funcionamento do fígado e dos rins

Em casos isolados, podem ocorrer úlceras ou sensação de queimadura no local de perfusão.

→ Poderá reduzir possíveis efeitos indesejáveis se efetuar a perfusão de Hizentra lentamente.

Podem ocorrer efeitos indesejáveis como estes mesmo que lhe tenham administrado antes imunoglobulinas humanas e as tenha tolerado bem.

Consultar também a secção 2, “O que precisa de saber antes de utilizar Hizentra”, para obter informações adicionais sobre as circunstâncias que aumentam o risco de efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hizentra

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do blister com a seringa pré-cheia e na embalagem após EXP.
- Visto que a solução não contém conservantes, tem de a utilizar/perfundir o mais rapidamente possível após a abertura do blister com a seringa pré-cheia.
- Não conservar acima de 25°C.
- Não congelar.
- Manter o blister com a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu profissional de saúde como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hizentra

- A **substância ativa** é a imunoglobulina normal humana. Um ml contém 200 mg de imunoglobulina normal humana, da qual pelo menos 98% é imunoglobulina de tipo G (IgG). A percentagem aproximada das subclasses de IgG é a seguinte:
IgG1 69%
IgG2 26%
IgG3 3%
IgG4 2%
Este medicamento contém vestígios de IgA (não mais de 50 microgramas/ml).
- Os **outros componentes** (excipientes) são L-prolina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Hizentra e conteúdo da embalagem

Hizentra é uma solução para injeção subcutânea (200 mg/ml). A cor pode variar entre o amarelo-pálido e o castanho claro.

Hizentra encontra-se disponível em seringas pré-cheias de 5, 10 ou 20 ml. Cada seringa pré-cheia encontra-se acondicionada num blister que contém uma saqueta de absorção de oxigénio para proteger contra o aparecimento de coloração. Por favor elimine a saqueta de absorção de oxigénio.

Hizentra encontra-se também disponível em frascos para injetáveis de 5, 10, 20 ou 50 ml.

Apresentações:

Embalagens com 1 ou 10 seringas pré-cheias.

Hizentra encontra-se também disponível em embalagens com 1, 10 ou 20 frascos para injetáveis.

Por favor note que os toalhetes de álcool, as agulhas e outro material ou equipamento não são fornecidos dentro da embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Nederland

CSL Behring BV

Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.
