

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus eeltäidetud süstlas

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg)

Üks ml sisaldab:

inimese normaalimmunoglobuliini.....200 mg
(puhtusaste: vähemalt 98% on immunoglobuliin G (IgG))

Viaalid

Iga 5 ml viaal lahust sisaldab: 1 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 10 ml viaal lahust sisaldab: 2 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 20 ml viaal lahust sisaldab: 4 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 50 ml viaal lahust sisaldab: 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Eeltäidetud süstlad

Iga 5 ml eeltäidetud süstla lahus sisaldab: 1 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 10 ml eeltäidetud süstla lahus sisaldab: 2 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 20 ml eeltäidetud süstla lahus sisaldab: 4 g inimese normaalimmunoglobuliini

Iga 50 ml eeltäidetud süstla lahus sisaldab: 10 g inimese normaalimmunoglobuliini

Jaotumine IgG alamklasside kaupa (ligikaudsed väärtused):

IgG1.....69%

IgG2.....26%

IgG3.....3%

IgG4.....2%

IgA maksimaalne sisaldus on 50 mikrogrammi/ml.

Toodetud inimdoonorite vereplasmast.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Hizentra sisaldab ligikaudu 250 mmol/l (vahemik: 210 kuni 290) L-proliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Subkutaanne süstelahus.

Lahus on selge ja kahvatukollane või helepruun.

Hizentra ligikaudne osmolaalsus on 380 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0...18-aastased):

- Primaarse immuunpuudulikkuse sündroomid puuduliku antikehade produktsiooni korral (vt lõik 4.4);
- Sekundaarne immuunpuudulikkus (SID) patsientidel, kellel esinevad rasked või korduvad infektsioonid, antimikroobne ravi on ebaefektiivne ja kellel on kas tõestatud spetsiifilise antikeha puudulikkus (*proven specific antibody failure*, PSAF)* või seerumi IgG < 4 g/l.

*PSAF = IgG antikehade tiiter ei suurene pneumokoki antigeeni polüsahhariid- ja polüpeptiidvaksiniide korral vähemalt kahekordseks

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annus ja raviskeem olenevad näidustusest.

Ravi alustamine ja jälgimine peab toimuma immuunpuudulikkuse subkutaansete immuunglobuliinidega (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP/SCIg) ravimises kogenud tervishoiutöötaja juhendamisel.

Annustamine

Täiskasvanud ja lapsed (0...18-aastased)

Asendusravi

Ravimpreparaat tuleb manustada subkutaanselt.

Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja seerumi IgG madalaimatest tasemetest võib asendusravi korral olla vajalik annuse individuaalne kohandamine. Järgnevad annustamisskeemid on mõeldud juhisteena.

Annustamisskeemiga tuleb saavutada madalaim IgG tase vähemalt 6 g/l (mõõdetud enne järgmist infusiooni) või saavutada populatsiooni referentsvahemik. Vajalikuks võib osutuda küllastusannus vähemalt 0,2 kuni 0,5 g (1,0 kuni 2,5 ml) kehakaalu kg kohta. Selle võib vajaduse korral mitmele päevale jagada. Pärast püsiva IgG taseme saavutamist manustatakse säilitusannuseid korduvate intervallidega, et jõuda kumulatiivse kuuannuseni 0,4 kuni 0,8 g (2,0 kuni 4,0 ml) kehakaalu kg kohta. Iga üksikannus tuleb süstida erinevasse anatoomilisse piirkonda.

Madalaimat taset tuleb mõõta ja hinnata koos patsiendi kliinilise vastusega. Olenevalt kliinilisest vastusest (nt infektsioonide sagedus) võib kaaluda annuse ja/või annuse intervalli kohandamist, saavutamaks kõrgemat madalaimat taset.

CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) immunomoduleeriv ravi

Ravi Hizentraga alustatakse üks nädal pärast viimast intravenoosset immunoglobuliini infusiooni. Soovitav subkutaanne annus on 0,2...0,4 g/kg kehakaalu kohta nädalas, manustatuna ühe või kahe seansi käigus ühel või kahel järjestikusel päeval. Algse subkutaanse annuse võib jagada suhtega 1:1 eelmisest intravenoossest immunoglobuliini infusiooniansusest (arvutatud nädalase annusena).

Näide: iga 3 nädala tagant manustatud intravenoosse immunoglobuliini annuse 1 g/kg kehakaalu kohta saab teisendada Hizentra annuseks 0,33 g/kg kehakaalu kohta nädalas.

Nädalase annuse võib jagada väiksemateks annusteks ja manustada nädala jooksul soovitud arvu kordadega. Kui manustatakse iga kahe nädala tagant, korrutage nädalaannus kahega.

Soovitava kliinilise ravivastuse saavutamiseks võib osutuda vajalikuks annuse kohandamine. Annuse kohandamisel tuleb lähtuda eelkõige patsiendi individuaalsest ravivastusest. Kliinilise pildi halvenemise korral võib annust suurendada soovitatava maksimaalse annuseni nädalas 0,4 g/kg kehakaalu kohta. Hizentra kasutamist CIDP säilitusraviks ei ole uuritud pikema perioodi kui kaheksateistkümnepäevase jooksul. Kui ravi pikendatakse üle kaheksateistkümnepäevase, tuleb lähtuda konkreetse patsiendi ravivastusest ja selgelt väljendunud ravi jätkamise vajadusest.

Hizentra toime on tõestatud platseebokatses pärast üleminekut intravenoossetelt immunoglobuliinidelt (IVIG). Otsesed võrdlusandmed Hizentra ja IVIG kohta ei ole kättesaadavad. Vt ka lõik 5.1.

Lapsed

Kuna asendusravi näidustuste korral määratakse annused igal näidustusel kehakaalu kilogrammi kohta ja kohandatakse vastavalt kliinilisele ravivastusele, ei erine annustamine lastel ja noorukitel (vanus 0...18 aastat) annustamisest täiskasvanutel.

Hizentra toimet hinnati 68 lapsel vanuses 2 kuni < 12 aastat ja 57 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kellel oli diagnoositud primaarne immuunpuudulikkuse sündroom (PID). Seerumi IgG soovitud tasemete

saavutamiseks polnud vaja kasutada lastespetsiifilisi annustamisnõudeid. CIPD-ga alla 18-aastastel lastel ei ole Hizentrat kliinilistes uuringutes hinnatud.

Eakad

Kuna annus määratakse kehakaalu kilogrammi kohta ja kohandatakse vastavalt ülalnimetatud seisundite kliinilisele ravivastusele, siis eakate annused ei erine 18...65-aastastel isikutel kasutatavatest.

Hizentrat hinnati kliinilistes uuringutes 13 PID-ga uuritaval vanuses > 65 aastat ning seerumi IgG soovitud taseme saavutamiseks polnud vaja kasutada spetsiifilist annuse kohandamist.

Hizentrat hinnati kliinilistes uuringutes 9 CPID-ga uuritaval vanuses > 65 aastat ning soovitud kliinilise tulemuse saavutamiseks polnud vaja kasutada spetsiifilist annuse kohandamist.

Manustamisviis

Ravimpreparaati tohib manustada ainult subkutaanselt.

Kodune ravi

Kodus ravis peab subkutaanset infusiooni alustama ja esialgu jälgima tervishoiutöötaja, kellel on kogemus patsientide juhendamisega kodus ravis. Tervishoiutöötaja peab valima sobiva infundeerimise viisi (infusioonipumbaga või käsitsi süstlaga), lähtudes patsiendi individuaalsest meditsiinilisest seisundist ja eelistustest. Kasutada võib immunoglobuliinide subkutaanseks manustamiseks sobivaid infusioonipumpasid. Patsienti või hooldajat juhendatakse ja koolitatakse infusioonipumpade kasutamise ja ravipäeviku pidamise kohta ning kuidas ära tunda raskeid kõrvaltoimeid ja abinõud nende korral.

Hizentrat võib infundeerida kõhtu, reide, õlavarde ja/või puusa välisküljele. Samaaegselt võib kasutada rohkem kui ühte infusioonipumpa. Ühte süstek kohta infundeeritava ravimpreparaadi kogus võib varieeruda. Imikute ja laste puhul võib infusioonikohta vahetada iga 5...15 ml järel. Täiskasvanute puhul võib manustada kuni 50 ml annuse. Infusioonikohtade arv ei ole piiratud. Infusioonikohtade vahekaugus peab olema vähemalt 5 cm.

Infusioonikiirus

Hizentrat võib infundeerida kasutades:

- infusioonipumpa või
- käsitsi süstlaga.

Soovitatav esialgne infusioonikiirus sõltub patsiendi individuaalsetest vajadustest.

Infundeerimine infusioonipumbaga

Esialgne infusioonikiirus ei tohi ületada 20 ml/tunnis/süstekoha kohta.

Kui kiirus on hästi talutav (vt ka lõik 4.4), võib seda kaheks järgnevas infusiooniks järk-järgult suurendada kuni 35 ml-ni tunnis süstekoha kohta. Seejärel, kui patsient talub esimesi infusioone täisannuses infusioonikoha kohta ja maksimaalsel infusioonikiirusel, võib patsiendi soovil ja tervishoiutöötaja hinnangu põhjal kaaluda järgnevate infusioonide infusioonikiiruse suurendamist.

Infundeerimine käsitsi süstlaga

Esialgne infusioonikiirus ei tohi soovitatavalt ületada 0,5 ml/minutis/infusioonikoha kohta (30 ml/tunnis/infusioonikoha kohta).

Kui kiirus on hästi talutav (vt ka lõik 4.4), võib seda suurendada kuni 2,0 ml/minutis/infusioonikoha kohta (120 ml/tunnis/infusiooni koha kohta). Seejärel, kui patsient talub esimesi infusioone täisannuses infusioonikoha kohta ja maksimaalsel infusioonikiirusel, võib patsiendi soovil ja tervishoiutöötaja hinnangu põhjal kaaluda järgnevate infusioonide infusioonikiiruse suurendamist.

Et lubada patsientidel infundeerida suurema infusioonikiirusega, peab kasutama 24 või suurema mõõduga (st madalama G numbriga) nõelu. Peenemate (st kõrgema G numbriga) nõelte kasutamine võib teha Hizentra käsitsi manustamise raskemaks. Ühe süstla kohta võib kasutada ainult ühte infusioonikohta. Kui vajalikuks osutub Hizentra lisasüstla manustamine, tuleb kasutada uut steriilset nõela ja vahetada infusioonikohta.

Kui Hizentra eeltäidetud süstalt kasutatakse käsitsi manustamiseks, on soovitatav kasutada 5 ml, 10 ml või 20 ml eeltäidetud süstalt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes (vt lõik 4.4).

I või II tüüpi hüperprolineemiaga patsiendid.

Hizentrat ei tohi süstida intravaskulaarselt.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hizentra on ainult subkutaanselt kasutamiseks. Kui Hizentrat on juhuslikult manustatud veresoonde, võib patsiendil tekkida šokk.

Järgima peab lõigus 4.2 toodud soovitatavaid infusioonikiirusi. Patsiente tuleb kogu infusiooniperioodi vältel hoolikalt jälgida, et avastada võimalikke kõrvaltoimeid.

Teatud kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini patsientidel, kes saavad inimese normaalimmunoglobuliini esimest korda, või harvadel juhtudel inimese normaalimmunoglobuliini preparaadi vahetamisel või siis, kui ravi on olnud peatatud enam kui kaheksaks nädalaks.

Sageli saab võimalikke tüsistusi vältida veendudes, et patsiendid:

- ei ole tundlikud inimese normaalimmunoglobuliini suhtes, manustades ravimit alguses aeglaselt (vt lõik 4.2);
- on kogu infusiooniperioodi vältel hoolika jälgimise all sümptomite tekke suhtes. Esimese infusiooni ajal ja üks tund pärast seda peab võimalike kõrvalnähtude tuvastamiseks eriti jälgima patsiente, kellele ei ole varem inimese normaalimmunoglobuliini manustatud, kes on varem saanud alternatiivset preparaati või kelle eelmine infusioon toimus kaua aega tagasi.
- Kõiki teisi patsiente peab jälgima vähemalt 20 minutit pärast manustamist.

Kui on tekkinud kahtlus ülitundlikkusele või anafülaktilist tüüpi reaktsioonile, tuleb süstimine otsekohe katkestada. Šoki puhul rakendatakse standardset ravi.

Ülitundlikkus

Tõelised ülitundlikkusreaktsioonid esinevad harva. Need võivad esineda eriti patsientidel, kellel on IgA-vastased antikehad, ja neid tuleks ravida erilise ettevaatusega. IgA-vastaste antikehadega patsientidel, kelle jaoks ravi subkutaansete IgG preparaatidega jääb ainsaks võimaluseks, nõuab Hizentraga ravimine hoolikat meditsiinilist järelevalvet.

Harva võib inimese normaalimmunoglobuliin tekitada vererõhu langust koos anafülaktilise reaktsiooniga ja seda isegi patsientidel, kes varem on ravi inimese normaalimmunoglobuliiniga talunud.

Trombemboolia

Immunoglobuliinide kasutamisega on seostatud arteriaalseid ja venoosseid trombemboolilisi tüsistusi, sealhulgas müokardiinfarkti, insulti, süvaveenitromboosi ja kopsuembooliat. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on tromboosi riskifaktoreid (nt kõrge vanus, hüpertensioon, diabeet, anamneesis vaskulaarsed haigused või tromboosid, omandatud või pärilike trombofiilsete häiretega patsiendid, pikaajaliselt liikumatud patsiendid, raske hüpovoleemiaga patsiendid, vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid). Patsiente tuleb teavitada trombembooliliste tüsistuste esmastest sümptomitest, nt hingeldus, valu ja jäsene turse, paiksed neuroloogilised häired ja rindkerevalu, ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe oma arsti poole. Enne immunoglobuliinide kasutamist peavad patsiendid olema piisavalt hüdreeritud.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

Intravenoosete või subkutaansete immunoglobuliinide kasutamisel on esinenud aseptilise meningiidi sündroomi. Sündroom tekib tavaliselt mitme tunni kuni 2 päeva möödumisel ravist immunoglobuliiniga. Aseptilise meningiidi sündroomile on iseloomulikud järgmised tunnused ja sümptomid: tugev peavalu, kaela jäikus, uimasus, palavik, valguskartus, iiveldus ja oksendamine. Aseptilise meningiidi sündroomi tunnuste ja sümptomitega patsientidele tuleb teha meningiidi muude põhjuste välistamiseks põhjalik

neuroloogiline läbivaatus, sealhulgas seljaajuvedeliku uuring. Immunoglobuliinravi katkestamise järgselt võib aseptilise meningiidi sündroom mõne päeva jooksul taanduda ilma jääknähtudeta.

Ohutusteave seoses ülekantavate nakkustekitajatega

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamise seotud infektsioonide ennetamise standardsete abinõude hulka kuuluvad doonorite valik, doonorivere individuaalne skriinimine ja kogutud doonoriplasma skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes, samuti viiruse tõhusalt inaktiveerivate/eemaldavate tootmisetappide rakendamine. Sellest hoolimata ei ole inimverest või -plasmast valmistatud ravimipreparaatide manustamisel võimalik täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekannet. See kehtib ka seni teadmata või edaspidi esile kerkivate viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Rakendatavaid abinõusid peetakse tõhusaks ümbrisega viiruste (näiteks HIV, HBV ja HCV) ja ümbriseta viiruste (näiteks HAV ja parvoviirus B19) suhtes.

Kliiniline kogemus on seni näidanud A-hepatiidi ja parvoviiruse B19 ülekandumise puudumist immunoglobuliinidega. Samuti on oletatud, et antikehade esinemine muudab ravimi viiruste ülekande suhtes ohutumaks.

Mõju seroloogilistele testidele

Pärast immunoglobuliini infusiooni võib patsiendi veres ajutiselt suureneada passiivselt üle kantud antikehade hulk, mis võivad seroloogilistel testidel anda valepositiivseid tulemusi.

Erütrotsüütide antigeenide (näiteks A, B, D) vastaste antikehade passiivne ülekanne võib segada erütrotsüütide alloantikehade teatud seroloogiliste testide (nt Coombsi testi) tegemist.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis/süstlas, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Lapsed

Laste suhtes kehtivad samad hoiatused ja ettevaatusabinõud.

Eakad

Eakate suhtes kehtivad samad hoiatused ja ettevaatusabinõud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Immunoglobuliinide manustamine võib vähemalt kuue nädala kuni kolme kuu jooksul pärssida nõrgestatud viiruste elusvaktsiinide tõhusust, näiteks leetrid, mumps, punetised ja tuulerõuged. Antud ravimipreparaadi manustamisest peab mööduma vähemalt 3 kuud, enne kui võib vaktsineerida viiruste nõrgestatud elusvaktsiinidega. Leetrivaktsiini korral võib pärssiv toime püsida kuni üks aasta. Seetõttu peab kontrollima leetrivaktsiini saanud patsientide antikehade taset.

Lapsed

Lastel võib esineda samu koostoimeid.

Eakad

Eakatel võib esineda samu koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inimese normaalmuuglobuliini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt prospektiivsetest kliinilistest uuringutest pärinevaid andmeid. Seetõttu peab Hizentra manustamisel rasedatele olema ettevaatlik. Kliiniline kogemus muuglobuliinidega näitab, et neil puuduvad kahjulikud toimed raseduse kulule ning lootele ja vastsündinule.

Ravi jätkamine rasedal tagab vastsündinul passiivse immuunsuse.

Imetamine

Inimese normaalmunoglobuliini kasutamise kohta imetavatel emadel ei ole piisavalt prospektiivsetest kliinilistest uuringutest pärinevaid andmeid. Seetõttu peab Hizentra manustamisel imetavatele emadele olema ettevaatlik. Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab siiski, et kahjulikud toimed vastsündinule eeldatavasti puuduvad. Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima ja see võib aidata kaasa kaitsvate antikehade ülekandumisele vastsündinule.

Fertiilsus

Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et neil puuduvad kahjulikud toimed viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hizentra mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, nt pearinglus (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel tekivad ravi ajal kõrvaltoimed, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitsemist ootama nende möödumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Aeg-ajalt võib esineda selliseid kõrvaltoimeid nagu külmavärinad, peavalu, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, aralgia, madal vererõhk ja mõõduka tugevusega alaseljavalu.

Harva võib inimese normaalmunoglobuliin põhjustada vererõhu järsku langust ja üksikjuhtudel ka anafülaktilist šokki, seda isegi siis, kui patsiendil ei ole eelmistel manustamiskordadel ülitundlikkust esinenud.

Manustamiskoha reaktsioonid: paistetus, valulikkus, punetus, kõvastumus, kohalik kuumenemine, sügelus, hematoom ja lööve.

Ohutusteavet seoses ülekantavate nakkustekitajatega vt lõigust 4.4.

Kõrvaltoimete tabel

Andmeid kõrvaltoimete kohta on kogutud Hizentra kliinilistest uuringutest - seitsmest III faasi uuringust, milles osalesid primaarset immuunpuudulikkust põdevad patsiendid (n = 231), kahest IV faasi uuringust primaarse immuunpuudulikkusega patsientidel (n = 74), ühest III faasi uuringust (n = 115) ja ühest jätku-uuringust (n = 82) CIDP-ga patsientidel, (kokku N = 502 patsienti; 26 646 infusiooni). Nendes kliinilistes uuringutes kirjeldatud ravimi kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult esitatud MedDRA organsüsteemi klasside (organsüsteemi klass ja eelistermin) ja esinemissageduse alusel alltoodud tabelis.

Esinemissagedust patsiendi või infusiooni kohta hinnati järgmiste kriteeriumide alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes registreeritud kõrvaltoimed on määratud kategooriasse „esinemissagedus teadmata“.

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse järelevalve käigus registreeritud Hizentraga seotud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (teatamise sagedus patsiendi või infusiooni kohta)

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Ravimi kõrvaltoimed (MedDRA eelistermin)	Ravimi kõrvaltoime esinemissageduse kategooria patsiendi kohta	Ravimi kõrvaltoime esinemissageduse kategooria infusiooni kohta
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Harv
	Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	Aeg-ajalt
	Pearinglus, migreen	Sage	Harv

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Ravimi kõrvaltoimed (MedDRA eelistermin)	Ravimi kõrvaltoime esinemissageduse kategooria patsiendi kohta	Ravimi kõrvaltoime esinemissageduse kategooria infusiooni kohta
	Treemor (sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus)	Aeg-ajalt	Harv
	Aseptiline meningiit	Aeg-ajalt	Väga harv
	Põletustunne	Teadmata	Teadmata
Südame häired	Tahhükardia	Aeg-ajalt	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage	Harv
	Õhetus	Aeg-ajalt	Harv
	Emboolia- ja tromboosijuhud	Teadmata	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, kõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus, oksendamine	Sage	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Väga sage	Aeg-ajalt
	Sügelus, urtikaaria	Sage	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste, luustiku valu, artralgia	Sage	Aeg-ajalt
	Lihaskramp, lihasnõrkus	Aeg-ajalt	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioon	Väga sage	Väga sage
	Väsimus (sealhulgas üldine halb enesetunne), pürektsia	Sage	Aeg-ajalt
	Rindkere valu, gripilaadne haigus, valu	Sage	Harv
	Külmavärinad (sealhulgas hüpotermia)	Aeg-ajalt	Harv
	Infusioonikoha haavand	Teadmata	Teadmata
Uuringud	Suurenenud kreatiinisaldus veres	Aeg-ajalt	Harv

Lapsed

Hizentra kliinilised uuringud näitasid PID-ga lastel ja täiskasvanutel sarnast üldist ohutusprofiili. Hizentrat ei hinnatud kliinilistes uuringutes alla 18-aastastel CIDP-ga lastel.

Eakad

Eakatel võib esineda samu kõrvaltoimeid. Kliinilistest uuringutest pärinevad andmed ohutusprofiili kohta ei ole erinevad ≥ 65 aasta vanustel ja noorematel patsientidel.

Turustamisjärgsed kogemused Hizentraga ≥ 65 aasta vanustel patsientidel näitavad, et ravimi ohutusprofiil on selles vanuserühmas üldjoontes samasugune kui noorematel patsientidel.

Täpsemat teavet riskitegurite ja jälgimissoovituste kohta lugege lõigust 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed üleannustamise tagajärgede kohta puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid: immunoglobuliinid, inimese normaalimmunoglobuliinid ekstravaskulaarseks kasutamiseks, ATC kood: J06BA01.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt immunoglobuliini G (IgG) koos infektsioonitekitajate vastu suunatud laia antikehade spektriga.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab tavapopulatsioonis olemasolevaid antikehi. Enamasti valmistatakse ravim mitte vähem kui 1000-lt doonorilt kogutud plasmast. Ravimi immunoglobuliin G alamklasside jaotuvus on ligikaudu proportsionaalne natiivses inimplasmas oleva jaotuvusega.

Toimemehhanism

Immuunpuudulikkuse korral võivad Hizentra küllaldased annused taastada ebanormaalselt madala immunoglobuliin G antikehade normaalse taseme ja kaitsta seeläbi infektsiooni eest.

Asendusravist erinevatel näidustustel kasutamisel pole toimemehhanism täielikult teada, kuid see omab muuhulgas immunomoduleerivaid toimeid.

Primaarne immuunpuudulikkus

Euroopas korraldati keskne prospektiivne avatud ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring, kus osales 51 primaarse immuunpuudulikkuse sündroomiga patsienti vanuses 3 kuni 60 aastat, keda raviti Hizentraga kuni 41 nädalat. Keskmine iganädalane annus oli 0,12 g kehakaalu kg kohta. Seejuures õnnestus kogu raviperioodi vältel saavutada püsivad IgG madalaimad tasemed keskmise kontsentratsiooniga 7,99–8,25 g/l. Uuringus osalejad said kokku 1831 iganädalast Hizentra infusiooni.

USA-s korraldati prospektiivne avatud ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring, kus osales 49 primaarse immuunpuudulikkuse sündroomiga patsienti vanuses 5 kuni 72 aastat, keda raviti Hizentraga kuni 15 kuud. Keskmine iganädalane annus oli 0,23 g kehakaalu kg kohta. Seejuures õnnestus kogu raviperioodi vältel saavutada püsivad IgG madalaimad tasemed keskmise kontsentratsiooniga 12,53 g/l. Uuringus osalejad said kokku 2264 iganädalast Hizentra infusiooni.

Kliinilistes uuringutes Hizentrat saanud isikutel ei esinenud toimeperioodi vältel ühtki tõsist bakteriaalset infektsiooni.

Et hinnata käsitsi ja infusioonipumba abil manustatud suuremate infusioonikiiruste ohutust ja taluvust, kaasati avatud mitmekeskuselisse paralleelrühmadega mitterandomiseeritud IV faasi HILO (*Hizentra Label Optimization*) uuringusse 49 primaarse immuunpuudulikkusega patsienti vanuses 2 kuni 75 aastat ja neid raviti Hizentraga vähemalt 12 nädalat (11 last vanuses 2 kuni < 18 aastat, 35 täiskasvanut vanuses 18 kuni 65 aastat ja 3 eakat vanuses > 65 aastat). Esimeses patsientiderühmas, kes said Hizentrat käsitsi süstlaga infundeerimise teel (n=16), manustati 2 kuni 7 infusiooni nädalas infusioonikiirusega 30, 60 ja 120 ml/tunnis/infusioonikoha kohta (vt lõik 4.2). Teises patsientiderühmas, kes said Hizentrat infusioonipumbaga manustamise teel (n=18), infundeeriti iganädalased Hizentra infusioonid kiirusega 25, 50, 75 ja 100 ml/tunnis/infusioonikoha kohta. Kolmandas rühmas hinnati veel lisaks infusioonipumbaga iganädalaste Hizentra annustamise manustamisel infusioonimahte 25, 40 ja 50 ml/infusioonikoha kohta (n=15). Kõikides kolmes grupis kasutati iga infusiooni parameetrit 4 nädalat, pärast mida võisid uurimiselused, kes olid edukalt teinud nõutud minimaalse arvu tingimustele vastavaid infusioone, minna üle järgmisele kõrgemale infusiooni parameetrile.

Esmane tulemusnäitaja oli uurimiseluste protsentuaalne määr, kes vastasid kõrgemale infusiooni parameetrile:

Rühm	Infusiooniparameeter ja ravile vastajate määr (%)			
1. Kiirusmäärad käsitsi infundeerimisel	30 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	60 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	120 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	-
	100,0%	100,0%	87,5%	-
2. Kiirusmäärad infusioonipumbaga infundeerimisel	25 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	50 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	75 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta	100 ml/tunnis/infusiooni-koha kohta

	77,8%	77,8%	66,7%	61,1%
3. Mahud infusioonipumbaga infundeerimisel	25 ml/infusioonikoha kohta	40 ml/infusioonikoha kohta	50 ml/infusioonikoha kohta	-
	86,7%	73,3%	73,3%	-

Ravile vastaja: pumbaga infundeerijate rühmas uurimisel, kes sooritas ühe infusiooniparameetri kohta ≥ 3 tingimustele vastavat infusiooni 4-st; käsitsi infundeerijate rühmas uurimisel, kes sooritas ühe infusiooniparameetri kohta ≥ 60 % tingimustele vastavat infusiooni. Infusiooni peeti tingimustele vastavaks, kui ≥ 1 infusiooni koha kohta saavutati planeeritud infusioonikiirusest/mahust ≥ 95 %.

Üldiselt oli infusioonide arv ilma tõsiste infusioonikoha reaktsioonideta *versus* infusioonide koguarv (taluvus) $\geq 0,98$ kõikides rühmades kõikide infusiooni parameetrite puhul. Võrreldes kõikidel uurimisel 1. päeval mõõdetud algtaset ja uuringu lõpus mõõdetud taset, ei täheldatud IgG seerumikontsentratsioonides kliiniliselt olulisi erinevusi.

CIDP

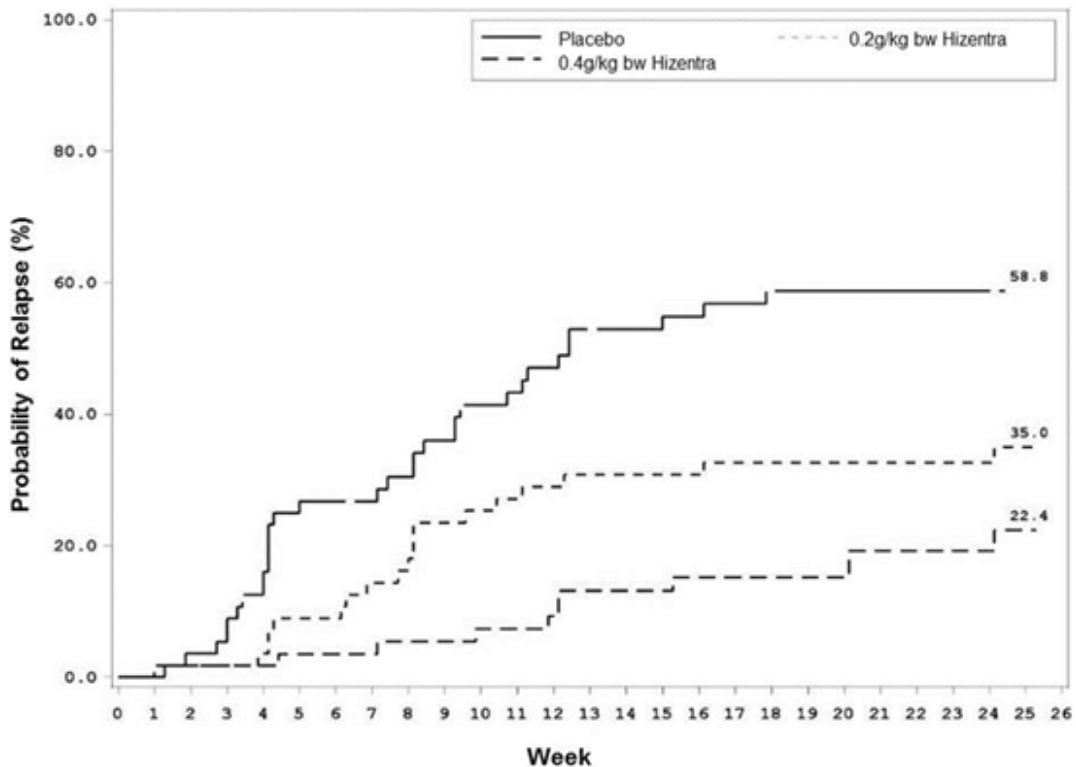
CIDP-ga patsientidel on Hizentra ohutust, efektiivsust ja taluvust hinnatud mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga ja paralleelrühmadega III faasi uuringus PATH [*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*]. 172 kindla või võimaliku CIDP-ga varem intravenoosse immunoglobuliiniga ravitud ja ravile reageerinud täiskasvanut randomiseeriti rühmadesse saama Hizentrat nädalas 0,2 g/kg kehakaalu kohta või 0,4 g/kg kehakaalu kohta või platseebot, ja neid jälgiti järgmise 24 nädala jooksul. Ekspositsiooni keskmine aeg 0,2 g/kg Hizentra rühmas oli 118,9 päeva ja 0,4 g/kg rühmas 129 päeva (maksimaalne ekspositsioon kummaski rühmas vastavalt kuni 167 ja 166 päeva). Üldiselt kasutasid osalejad paralleelselt nelja infusioonikohta (paralleelselt kuni 8 infusioonikohta). Platseeborühmas said 57 osalejat kokku 1514 infusiooni, 0,2 g/kg Hizentra rühmas said 57 osalejat 2007 infusiooni ja 0,4 g/kg Hizentra rühmas said 58 osalejat 2218 infusiooni (kokku 5739 infusiooni).

Esmane tulemusnäitaja oli ravi ajal Hizentraga CIDP retsidiivi (määratletud kui ≥ 1 punkti võrra suurem kohandatud põletikulise neuropaatia põhjuse ja ravi [*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT*] skoor võrreldes algväärtustega) saanud või mis tahes muul põhjusel ravi lõpetanud osalejate protsent.

Esmase tulemusnäitaja osas näidati Hizentra mõlema annuse paremust võrreldes platseeboga. Hizentraga ravitud osalejatest tekkis CIDP retsidiiv või lõpetati ravi mis tahes muul põhjusel statistiliselt oluliselt väiksemal protsendil osalejatest ehk 32,8% 0,4 g/kg rühmast ja 38,6% 0,2 g/kg rühmast võrreldes 63,2% platseebot saanud osalejatega (vastavalt $p < 0,001$ või $p = 0,007$). Ainult retsidiive arvestades oli CIDP retsidiivide esinemise määr 0,4 g/kg Hizentra rühmas 19,0% ja 0,2 g/kg Hizentra rühmas 33,3% võrreldes 56,1% platseeborühmas (vastavalt $p < 0,001$ või $p = 0,012$). Seega kuni 24-nädalasel raviperioodil hoidis Hizentra 0,4 g/kg rühmas ja 0,2 g/kg rühmas retsidiivi ära vastavalt 81% ja 67% osalejatest, platseeborühmas ei tekkinud retsidiivi 44% osalejatest.

Hinnati CIDP retsidiivini kulunud aega (joonis 1) ja Kaplani-Meieri hinnangu põhjal oli vastav CIDP retsidiivi tõenäosus platseebo korral 58,8%, Hizentra 0,2 g/kg korral 35,0% ja Hizentra 0,4 g/kg korral 22,4%. Väiksema annuse ja suurema annuse riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) võrreldes platseeboga oli vastavalt 0,48 (0,27; 0,85) ja 0,25 (0,12; 0,49). Hizentra 0,2 g/kg ja 0,4 g/kg rühmade vahelised erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Joonis 1. Kaplani-Meieri kõvera aeg CIDP retsidiivini



Mõlemas Hizentra annustamisrühmas jäid osalejate tõhususe skoorid (INCAT-i (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*, põletikulise neuropaatia põhjus ja ravi), keskmine haardetugevus ja MRC (*Medical Research Council*) kogusumma skoor) stabiilseks, samas platseeborühma osalejatel halvenesid. Osalejad Hizentra suure annusega rühmas jäid Raschi üldisel puude skaalal (*Rasch-built Overall Disability Scale*, R-ODS) tseintiili skooris stabiilseks. Mõlemas Hizentra annustamisrühmas osalejate elektrofüsioloogilised parameetrid jäid stabiilseks.

Mitmekeskuselisse avatud III faasi 48 nädala pikkusesse jätku-uuringusse kaasati 82 CIPD-ga patsienti PATH-i uuringust. Jätaku-uuringus uuriti Hizentra säilitusravi pikaajalist ohutust ja tõhusust kahe annusega 0,2 g/kg kehakaalu kohta ja 0,4 g/kg kehakaalu kohta nädalas. Uuringu ülesehituse tõttu võis üks uuritav saada uuringu ajal mõlemat annust; tõhususe hindamisperioodil manustati 72 uuritavale annust 0,4 g/kg kehakaalu kohta ja 73 uuritavale annust 0,2 g/kg kehakaalu kohta. Keskmine tõhususe hindamisperiood oli 125,8 päeva (vahemik 1...330 päeva) 0,2 g/kg rühmas ja 196,1 päeva (vahemik 1...330) 0,4 g/kg rühmas. Retsidiivide määr patsientidel, kes annusega 0,4 g/kg kehakaalu kohta lõpetasid PATH keskse uuringu ilma retsidiivita ja kellele esialgu manustati seda annust jätku-uuringus, oli 5,6% (1/18 patsienti). Kõikidest patsientidest, kellele PATH-i jätku-uuringus manustati annust 0,4 g/kg kehakaalu kohta, esines retsidiiv 9,7% (7/72 patsienti). Retsidiivide määr patsientidel, kes annusega 0,2 g/kg kehakaalu kohta lõpetasid PATH keskse uuringu ilma relapsit ja kellele esialgu manustati seda annust jätku-uuringus, oli 50% (3/6 patsienti). Kõikidest patsientidest, kellele PATH-i jätku-uuringus manustati annust 0,2 g/kg kehakaalu kohta, esines retsidiivi 47,9% (35/73 patsienti). PATH-i uuringu lõpetanud patsientide annuse allatiitrimine jätku-uuringus annuselt 0,4 g/kg kehakaalu kohta annusele 0,2 g/kg kehakaalu kohta oli võimalik 67,9% uuritavatest (19/28) ilma retsidiivita; kõik 9 retsidiiviga patsienti paranesid 4 nädala jooksul pärast ravi annusega 0,4 g/kg kehakaalu kohta. Haardetugevus, MRC kogusumma skoor ja R-ODS-i tseintiili skoor jäid stabiilseks võrreldes algväärtustega patsientidel, kellele jätku-uuringus retsidiivi ei esinenud.

Lapsed

Hizentra ohutust ja tõhusust on näidatud 2- kuni 18-aastastel lastel. Hizentrat hinnati 68-l 2- kuni alla 12-aastaselt PID-ga lapsel ja 57-l 12- kuni alla 18-aastaselt PID-ga lapsel. Puudusid erinevused võrreldes täiskasvanud uuritavatega farmakokineetilise, ohutuse ja tõhususe profiilides. Seerumi IgG soovitud taseme saavutamiseks polnud vaja kasutada lastele spetsiifilisi annustamise kohandamisi. Uuringus osalenud primaarse immuunpuudulikkusega täiskasvanutel ja lastel erinevusi farmakodünaamilistes omadustes ei täheldatud.

CIDP-ga alla 18-aastastel lastel ei ole Hizentrat kliinilistes uuringutes hinnatud.

Eakad

Ei ole täheldatud üldisi ohutuse või tõhususe erinevusi PID-ga üle 65-aastastel uuritavatel ja PID-ga 18- kuni 65-aastastel uuritavatel. Kliinilistes uuringutes hinnati Hizentrat 13-1 üle 65-aastasel PID-ga patsiendil.

Ei ole täheldatud üldisi ohutuse või tõhususe erinevusi CIDP-ga üle 65-aastastel uuritavatel ja CIDP-ga 18- kuni 65-aastastel uuritavatel. Kliinilistes uuringutes hinnati Hizentrat 61-1 üle 65-aastasel CIDP-ga patsiendil.

Uuringus osalenud primaarse immuunpuudulikkusega täiskasvanutel ja eakatel erinevusi farmakodünaamilistes omadustes ei täheldatud. 100-st kliinilistes uuringutes hinnatud primaarse immuunpuudulikkusega patsiendist olid 6 Hizentraga ravitud isikut üle 65-aastased.

PATH-uuringus hinnatud 172-st CIDP-ga patsiendist olid 34 Hizentraga ravitud isikut üle 65-aastased.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Seerumi maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse umbes 2 päeva pärast Hizentra subkutaanset manustamist.

Eritumine

IgG ja IgG-kompleksid lagundatakse retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

PID

Kliinilises III faasi uuringus saavutasid Hizentrat saanud uuringus osalejad (n = 46) madalaimate tasemete (mediaan 8,1 g/l) säilimise 29-nädalase perioodi vältel, saades iganädalasi keskmisi annuseid 0,06 kuni 0,24 g kehakaalu kg kohta.

Empiiriliste populatsiooni farmakokineetiliste mudelite simulatsioonide kohaselt võib saada võrreldavaid IgG kontsentratsioonide tasemeid ($AUC_{0-14\text{päeva}}$, $C_{\min 14\text{päeva}}$) Hizentra subkutaansel manustamisel iga kahe nädala järel, kasutades säilitusravi kahekordset nädalaannust.

Need simulatsioonid näitavad, et Hizentra iganädalase säilitusannuse manustamisel proportsionaalsete osadena sagedamini kui üks kord nädalas (nt 2 korda nädalas, 3 korda nädalas, 5 korda nädalas või üks kord ööpäevas) võib saavutada võrreldavaid madalaimaid IgG tasemeid seerumis.

Simulatsioonis oli 2–3 ööpäevase annuse vahelejätmisel seerumi IgG taseme mediaanne vähenemine $\leq 4\%$ võrreldes järjepideva ööpäevase annustamisega. Kui üks kord ööpäevas manustamise jätkumisel vahelejäädud annused asendati, taastus mediaanse kontsentratsiooni profiil 2...3 päevaga. Kui aga vahelejäädud annuseid ei asendatud, kulus IgG madalaimate tasemete taastumisest tasakaalukontsentratsiooni tasemele kuni 5...6 nädalat.

Lapsed

Uuringutes ei ole täheldatud farmakokineetiliste parameetrite erinevusi ravimit saanud PID-ga lastel ja täiskasvanutel.

Eakad

Ei ole täheldatud üldisi farmakokineetiliste parameetrite erinevusi PID-ga üle 65-aastastel uuritavatel ja 18- kuni 65-aastastel uuritavatel.

CIDP

PATH (*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*) uuringus saavutasid osalejad (n = 172) 24 nädala jooksul püsiva minimaalse taseme, kui nad said nädalas annuse vastavalt 0,2 g/kg kehamassi kohta ja 0,4 g/kg kehamassi kohta. Keskmise (SD) IgG minimaalne kontsentratsioon pärast Hizentraga ravi 0,4 g/kg rühmas oli 20,4 (3,24) g/l ja 0,2 g/kg rühmas 15,4 (3,06) g/l. PATH-uuringus näitavad populatsiooni farmakokineetiliste mudelite simulatsioonid, et võrreldav IgG ekspositsioon ($C_{\max}$, $AUC_{0-14\text{ päeva}}$, $C_{\min 14\text{ päeva}}$) saavutatakse Hizentra annuse manustamisel CIDP-ga patsientidele kaks korda nädalas iga kahe nädala tagant. Need simulatsioonid näitavad lisaks, et võrreldav IgG ekspositsioon saavutatakse vastavalt, kui Hizentra iganädalane säilitusannus jaotatakse CIDP-ga patsientide populatsioonides mitmeks sagedasemaks annuseks (2...7 korda nädalas).

Lapsed

CIDP-ga alla 18-aastastel lastel ei ole Hizentrat kliinilistes uuringutes hinnatud.

Eakad

Ei ole täheldatud üldisi farmakokineetiliste parameetrite erinevusi CIDP-ga üle 65-aastastel uuritavatel ja 18- kuni 65-aastastel uuritavatel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Immunoglobuliinid on inimorganismi normaalne koostisosa. L-proliin on füsioloogiline mitteessentsiaalne aminohape.

Hizentra ohutust on hinnatud mitmes prekliinilises uuringus, eelkõige seoses abiaine L-proliiniga. Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-proliin
Polüsorbaat 80
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.
Pärast viaali või blisterpakendis eeltäidetud süstla avamist tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali või blisterpakendis eeltäidetud süstalt välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaalid

5, 10 või 20 ml lahust ühes viaalis (I tüüpi klaas) ja 50 ml lahust ühes viaalis (II tüüpi klaas), (halobutüül)kork, kate (alumiiniumfooliumist krooked) ja eemaldatav (plastist) ketas.

Pakendi suurus 1, 10 või 20 viaali:

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

Eeltäidetud süstlad

5, 10, 20 või 50 ml lahust eeltäidetud süstlas (tsükloolefiini kopolümeer (COC)), pakendatud koos hapnikku absorbeeriva pakiga.

Pakendi suurus 1 eeltäidetud süstal:

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

Pakendi suurus 10 eeltäidetud süstalt:

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

Pakendis ei ole alkoholiga immutatud tampoone, nõelu ega muud varustust või vahendeid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hizentra on pakendatud valmislahusena ühekordselt kasutatavatesse viaalidesse või ühekordselt kasutatavatesse eeltäidetud süstaldesse. Hizentra tuleb pärast viaali või blisterpakendis eeltäidetud süstla avamist ära kasutada nii kiiresti kui võimalik. Ärge kasutage Hizentrat, kui viaal või eeltäidetud süstal on blistrist avatud või defektne.

Ravimit tuleb enne kasutamist soojendada toa- või kehatemperatuurini.

Lahus peab olema selge ja kahvatukollane või helepruun.
Hägust või sademega lahust kasutada ei tohi.

Kasutamata ravimpreparaat, jäätmematerjal ja hapnikku absorbeeriv pakk tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Viaalid

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

Eeltäidetud süstlad

EU/1/11/687/015

EU/1/11/687/016

EU/1/11/687/017

EU/1/11/687/018

EU/1/11/687/019

EU/1/11/687/020

EU/1/11/687/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Šveits
või

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

Ravimipartii väljastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (viaal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus
inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab:
inimese normaalimmunoglobuliini 200 mg
IgG..... $\geq$ 98%
IgA..... $\leq$ 50 mikrogrammi

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

3. ABIAINED

Abiained: L-proliin, polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

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

Viaal(id)



5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaaneks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte süstida intravaskulaarselt.

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (eeltäidetud süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus eeltäidetud süstlas
inimese normaalmunoglobuliin (SCIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab:
inimese normaalmunoglobuliini 200 mg
IgG..... $\geq$ 98%
IgA..... $\leq$ 50 mikrogrammi

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

3. ABIAINED

Abiained: L-proliin, polüsorbaat 80, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

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

Eeltäidetud süstal (süstlad)



5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaaneks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte süstida intravaskulaarselt.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida blisterpakendis eeltäidetud süstalt välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml eeltäidetud süstal
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml eeltäidetud süstalt
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml eeltäidetud süstal
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml eeltäidetud süstalt
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml eeltäidetud süstal
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml eeltäidetud süstalt
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml eeltäidetud süstal

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus
inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg)
Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**EELTÄIDETUD SÜSTAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus eeltäidetud süstlas
inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg)
Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus

Inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg = subkutaanne immunoglobuliin)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hizentra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist
3. Kuidas Hizentrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hizentrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hizentra ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Hizentra

Hizentra kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse inimese normaalimmunoglobuliinideks.

Immunoglobuliinid on tuntud ka kui antikehad ja need on verevalgud, mis aitavad teie organismil võidelda infektsioonidega.

Kuidas Hizentra toimib

Hizentra sisaldab immunoglobuliine, mis on valmistatud tervete inimeste verest. Immunoglobuliinid toodab inimese immuunsüsteem. Need aitavad organismil tõrjuda bakterite ja viiruste põhjustatud nakkusi või säilitada immuunsüsteemi tasakaalu (mida nimetatakse immunomodulatsioon). Ravimi toime on täpselt samasugune nagu teie veres loomulikult esinevate immunoglobuliinide toime.

Milleks Hizentrat kasutatakse

Asendusravi

Hizentrat kasutatakse ebanormaalselt madalate immunoglobuliini tasemetega inimeste veres (asendusraviks). Ravimit kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite puhul:

1. Patsientide raviks, kellel on kaasasündinud vähenenud võime või võimetus toota immunoglobuliine (primaarne immuunpuudulikkus). See hõlmab näiteks selliseid haigusi:
 - madal immunoglobuliini tase (hüpogammaglobulineemia) või immunoglobuliinide puudumine (agammaglobulineemia) veres;
 - kombinatsioon madalatest immunoglobuliini tasemetest, sagedastest infektsioonidest ja võimetusest toota pärast vaksineerimist piisaval määral antikehi (üldine muutlik immuunpuudulikkus);
 - kombinatsioon immunoglobuliinide madalatest tasemetest või puudumisest või talitlusvõimeta immuunrakkudest (raske kombineeritud immuunpuudulikkus);
 - immunoglobuliin G teatud alamklasside vaegus, mis põhjustab korduvaid infektsioone.
2. Patsientide raviks, kellel on madal või düsfunktsionaalne immunoglobuliini tase omandatud seisundites (sekundaarne immuunpuudulikkus), kellel esinevad rasked või korduvad infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu, mis on tingitud teistest tervislikest seisunditest või ravidest.

CIDP-ga patsientide immunomoduleeriv ravi

Hizentrat kasutatakse ka patsientidel, kellel on krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), mis on autoimmuunhaiguse vorm. CIDP-d iseloomustab perifeersetes närvide krooniline põletik, mis põhjustab peamiselt jalgades ja kätes lihaskõrkkust ja/või tuimust. Arvatakse, et sellist põletikku põhjustab organismi kaitsesüsteemi rünnak ning Hizentra koostises olevad immunoglobuliinid aitavad kaitsta närve rünnaku eest (immunomoduleeriv ravi).

2. Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist

Ärge infundeerige Hizentrat:

- ▶ kui olete inimese immunoglobuliinide, polüsorbaat 80 või L-proliini suhtes allergiline.
 - ➔ Informeerige enne ravi alustamist oma arsti või tervishoiutöötajat, kui te ei ole mõnda neist koostisosadest varem talunud.
- ▶ kui kannatate hüperprolineemia all (geneetiline häire, mis põhjustab kõrgeid aminohappe proliini tasemeid veres).
- ▶ veresoonde.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- ➔ Enne Hizentra kasutamist pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Võite olla allergiline (ülitundlik) immunoglobuliinide (antikehade) suhtes seda ise teadmata. Tõelisi allergilisi reaktsioone esineb siiski harva. Neid võib esineda isegi siis, kui teile on varem inimese immunoglobuliini manustatud ja olete neid hästi talunud. Eelkõige võib nii juhtuda siis, kui teil ei ole veres piisavalt IgA tüüpi immunoglobuliini (teil on IgA tüüpi immunoglobuliinide vaegus).

- ➔ Kui teil esineb A-tüüpi immunoglobuliini (IgA) vaegus, informeerige sellest oma arsti või tervishoiutöötajat enne ravi alustamist. Hizentra sisaldab IgA jääke, mis võivad põhjustada allergilise reaktsiooni.

Neil harvadel juhtudel võivad tekkida allergilised reaktsioonid, näiteks vererõhu järsk langus või šokk (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- ➔ Kui märkate selliseid reaktsioone Hizentra infusiooni ajal, katkestage infundeerimine ja võtke ühendust oma arstiga või minge kohe lähimasse haiglasse.

➔ Öelge oma arstile, kui teil on esinenud südame- või veresoonehaigusi või vereklompe, kui teil on veri paks või olete olnud mõnda aega liikumatu. Need asjaolud võivad suurendada teil trombi tekkimise riski pärast Hizentra kasutamist. Öelge oma arstile, milliseid ravimeid te kasutate, sest mõned ravimid, näiteks hormoon östrogeeni sisaldavad ravimid (näiteks rasestumisvastased tabletid), võivad teil trombi tekkimise riski suurendada. Pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekivad pärast Hizentra saamist järgmised tunnused ja sümptomid: hingeldus, valu rindkeres, jäsme valu ja turse, ühe kehapoole nõrkus või tuimus.

➔ Pöörduge oma arsti poole, kui teil tekivad pärast Hizentra saamist järgmised tunnused ja sümptomid: tugev peavalu, kaela jäikus, uimasus, palavik, valguskartus, iiveldus ja oksendamine. Arst otsustab, kas on vaja teha täiendavaid uuringuid ja kas ravi Hizentraga võib jätkata.

Teie arst väldib potentsiaalseid komplikatsioone, tagades:

- ▶ et te ei ole tundlik inimese normaalimmunoglobuliini suhtes.
Ravimit tuleb esimesel korral aeglaselt infundeerida. Tuleb hoolikalt järgida lõigus 3 „Kuidas Hizentrat kasutada“ antud soovitatavaid infusiooni kiirusi.
- ▶ et teid jälgitakse kogu infusiooni vältel hoolikalt sümptomite tekke suhtes, eelkõige siis, kui:
 - saate inimese normaalimmunoglobuliini esimest korda;
 - teil on ravimit vahetatud;
 - kui eelmisest infusioonist on möödunud palju aega (üle kaheksa nädala).Sellistel juhtudel jälgitakse teid tähelepanelikult kogu esimese infusiooni ajal ja tund pärast seda. Kui eeltoodud hoiatused teid ei puuduta, on soovitatav teid jälgida vähemalt 20 minutit pärast ravimi manustamist.

Muud ravimid ja Hizentra

- ➔ Teatage oma arstile või tervishoiutöötajale, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- ➔ Hizentraga ei tohi segada teisi ravimeid.

- Enne vaktsineerimist rääkige vaktsineerivale arstile, et saate ravi Hizentraga. Hizentra võib nõrgendada mõnede elusvaktsiinide, näiteks leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete vaktsiinide mõju. Seetõttu võib osutuda vajalikuks elusvaktsiiniga vaktsineerimine edasi lükata kuni 3 kuud pärast selle ravimi saamist. Leetrivaktsiini korral võib pärssiv toime püsida kuni 1 aasta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Informeerige oma arsti või tervishoiutöötajat, kui olete rase, planeerite rasedust või imetate last. Teie arst otsustab Hizentra manustamise üle raseduse või imetamise ajal.

Kliinilised uuringud Hizentrat tarvitavate rasedatega puuduvad. Siiski on immunoglobuliin sisaldavaid ravimeid kasutatud rasedatel või imetavatel naistel juba aastaid ning kahjulikke toimeid raseduse kulule ega lapsele ei ole täheldatud.

Kui imetate ja kasutate Hizentrat, võib ravimis sisalduvaid immunoglobuliine sattuda ka rinnapiima. Seetõttu võib teie laps olla teatud infektsioonide eest kaitstud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsiendid võivad Hizentraga ravi ajal tunda pearinglust või iiveldust, mis võib mõjutada võimet juhtida autot või töötada masinatega. Kui see tekib, ei tohi te juhtida autot või töötada masinatega, kuni need kõrvaltoimed on kadunud.

Hizentra sisaldab proliini.

Te ei tohi Hizentrat kasutada, kui kannatate hüperprolineemia all (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist“). Teavitage sellest oma arsti enne ravi alustamist.

Muu oluline teave Hizentra kohta

Vereanalüüsid

Pärast Hizentra manustamist võivad mõnede vereanalüüside (seroloogiliste analüüside) tulemused mõneks ajaks halveneda.

- Teatage enne iga vereanalüüsi tegemist arstile oma Hizentra-ravist.

Info selle kohta, millest Hizentra on valmistatud

Hizentra on valmistatud inimese vereplasmast (vere vedelast osast). Ravimpreparaatide valmistamisel inimese verest või plasmast rakendatakse teatud ettevaatusabinõusid, et vältida infektsioonitekitajate ülekannet patsientidele. Nende abinõude hulka kuuluvad:

- vere ja plasma doonorite hoolikas valik kindlustamiseks, et doonoritena ei kasutata infektsiooni riskirühma kuuluvaid inimesi ja
- iga doonorvere ja kõigi kogutud plasmade testimine viiruste/ infektsioonide tunnuste suhtes.

Nende ravimite valmistajad kasutavad vere ja plasma töötlemisel etappe, mis suudavad inaktiveerida ja eemaldada viirusi. Neist abinõudest hoolimata ei ole inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel võimalik täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekannet. See kehtib ka kõigi seni teadmata või edaspidi esile kerkivate viiruste ja muude infektsioonitekitajate suhtes.

Rakendatavaid abinõusid peetakse tõhusaks ümbrisega viiruste, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV, AIDSi viirus), B-hepatiidi viiruse ja C-hepatiidi viiruse (maksapõletiku viirus) ja ümbriseta viiruste, näiteks A-hepatiidi viiruse ja B19 parvoviiruse suhtes.

- On soovitatav, et Hizentra iga kasutamise ajal märgitakse üles ravimi nimi ja partii number, et registreerida kasutatud partiid (vt lõik 3 „Kuidas Hizentrat kasutada“).

Hizentra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis/süstlas, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Hizentrat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Annustamine

Teie arst otsustab, kui palju Hizentrat on vaja teile manustada, võttes arvesse teie kehakaalu ja ravivastust. Ärge muutke annust ega annustamisintervalli oma arstiga nõu pidamata. Kui arvate, et peate saama Hizentrat sagedamini või harvemini, pidage nõu oma arstiga. Kui arvate, et olete annuse vahele jätnud, pidage niipea kui võimalik nõu oma arstiga.

Asendusravi

Teie arst otsustab, kas vajate küllastusannust (täiskasvanutele ja lastele), mis on vähemalt 1 kuni 2,5 ml kehakaalu kg kohta, jagatuna vajaduse korral mitmele päevale. Järgnevalt võidakse rakendada säilitusannuseid korduvate intervallidega, alates ühest korrast ööpäevas kuni ühe korrani iga kahe nädala järel, et saavutada kumulatiivne kuuannus, mis on ligikaudu 2 kuni 4 ml kehakaalu kg kohta. Teie tervishoiutöötaja valib teile sobiva annuse teie ravivastuse põhjal.

Immunomoduleeriv ravi

Teie arst alustab ravi Hizentraga 1 nädal pärast teie viimast intravenoosset immunoglobuliini infusiooni, manustades nahaalusi (subkutaanselt) nädalaannuse 1,0...2,0 ml/kg kehakaalu kohta. Teie arst määrab teie Hizentra nädalase annuse. Nädala säilitusannused võib jaotada väiksemateks annusteks ja manustada nädala jooksul vajaliku sagedusega. Annustamiseks kahe nädala tagant kahekordistab teie arst Hizentra nädalaannuse. Teie tervishoiutöötaja võib annust teie ravivastuse kohaselt kohandada.

Manustamisviis ja -tee

Koduse ravi korral alustab seda immuunpuudulikkuse/CIDP SCIg-ga ja koduse ravi alal kogenud tervishoiutöötaja, kes juhendab patsiente kodus ravis.

Teid juhendatakse ja koolitatakse:

- aseptiliste infusioonitehnikate kohta;
- ravipäeviku pidamise kohta;
- meetmete kohta, mida tuleb rakendada raskete kõrvalnähtude korral.

Infusioonikohad

- Manustage Hizentrat ainult naha alla.
- Võite infundeerida Hizentrat kõhu piirkonda, reide, õlavarde ja puusa välisküljele. Suurte annuste puhul (> 50 ml) püüdke manustada seda mitmesse kohta.
- Üheaegselt kasutatavate süstekohtade arv pole piiratud. Süstekohtade vahekaugus peab olema vähemalt 5 cm.
- Juhul, kui kasutate infundeerimist infusiooniseadmega (nt infusioon infusioonipumbaga), võib korraga kasutada mitu infusiooniseadet.
- Juhul, kui kasutate infundeerimist käsitsi süstlaga, võite kasutada ainult ühte infusioonikohta ühe süstla kohta. Kui teil on vaja manustada lisasüstal Hizentrat, peate kasutama uut steriilset nõela ja vahetama infusioonikohta.
- Teatud kohta infundeeritud ravimi kogus võib olla erinev.

Infusioonikiirus(ed)

Teie arst määrab teile sobiva infundeerimisviisi ja infusioonikiiruse arvestades teile vajalikku annust, annustamistihedust ja paraadi taluvust.

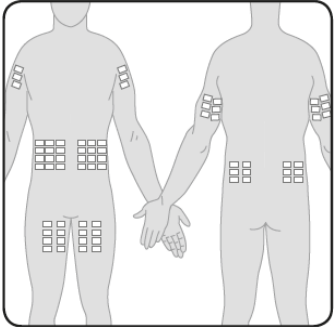
Infusioon infusioonipumbaga:

Esimese infusiooni soovitatav kiirus on 20 ml/tunnis/infusioonikoha kohta. Kui te talute seda hästi, võite kahe järgneva infusiooni korral infusioonikiirust järk-järgult suurendada kuni 35 ml-ni tunnis infusioonikoha kohta. Pärast seda võib infusioonikiirust vastavalt teie taluvusele veelgi suurendada.

Infusioon käsitsi süstlaga:

Esimese infusiooni soovitatav kiirus on 0,5 ml/minutis/infusioonikoha kohta (30 ml/tunnis/infusioonikoha kohta). Kui te talute seda hästi, võite järgnevate infusioonide korral infusioonikiirust suurendada kuni 2,0 ml/minutis/infusioonikoha kohta (120 ml/tunnis/infusioonikoha kohta). Pärast seda võib infusioonikiirust vastavalt teie taluvusele veelgi suurendada.

Kasutusjuhised

Hizentra manustamiseks järgige järgmisi punkte ja kasutage aseptilist tehnikat.	
1	Puhastage pind Pühkige laud või muu tasane pind antiseptilise salvrätiga hoolikalt puhtaks.
2	Pange valmis vajalikud tarvikud Asetage Hizentra ja muud infusiooniks vajaminevad tarvikud ja vahendid puhtale tasasele pinnale.
3	Peske käed korralikult puhtaks ja kuivatage
4	Kontrollige viaale Enne Hizentra manustamist kontrollige visuaalselt, et Hizentra lahus ei sisaldaks nähtavaid osakesi ega oleks värvi muutnud, samuti kontrollige kõlblikkusaega. Ärge kasutage häguseks muutunud või nähtavaid osakesi sisaldavat lahust. Ärge kasutage lahust, mis on olnud külmunud/sügavkülmas. Manustamiseks peab lahus olema toa- või kehatemperatuuril. Kui viaal on avatud, tuleb lahus kohe ära kasutada.
5	Hizentra ettevalmistamine infusiooniks <i>Puhastage viaali kork</i> – eemaldage viaali kaitsekork, et pääseda ligi kummikorgi keskosale. Puhastage korki alkoholilapi või antiseptilise lahusega ja laske kuivada. <i>Tõmmake Hizentra infusiooniks süstlasse</i> – kasutades aseptilist tehnikat, kinnitage ülekandeseade või nõel steriilsele süstlale. Kui kasutate ülekandeseadet (õhuklapiga korknõela), järgige vahendi tootja juhiseid. Kui kasutate nõela, tõmmake süstla kolbi tagasi, et tõmmata süstlasse Hizentra mahuga võrdses mahus õhku. Seejärel sisestage nõel läbi viaali korgi keskosa ja süstige süstlas olev õhk vahutamise vältimiseks viaali ülaossa (mitte vedelikku). Siis tõmmake süstlasse vajalik kogus Hizentrat. Kui vajaliku annuse saamiseks on vaja kasutada mitut viaali, korrake selle punkti tegevusi.
6	Valmistage ette infusioonivoolik Kinnitage süstlale infusioonivoolik või nõelaga infusioonisüsteem. Täitke voolik lahusega ja jälgige, et sellesse ei jääks õhku.
7	Valmistage ette infusioonikoht (infusioonikohad) Valige infusioonikoht (infusioonikohad) – infusioonikohtade arv ja asukohad olenevad koguannuse suurusest. Infusioonikohtade vahekaugus peab olema vähemalt 5 cm. Üheaegselt kasutatavate infusioonikohtade arv ei ole piiratud.  Puhastage infusioonikoht (infusioonikohad), kasutades antiseptilist nahapuhastusvahendit. Enne jätkamist laske puhastatud kohal kuivada.
8	Sisestage nõel Haarake nahk kahe sõrme vahele ja sisestage nõel nahaaluskoesse.

	Kinnitage nõel naha külge – vajaduse korral kasutage nõela fikseerimiseks marlitampooni ja teipi või läbipaistvat plaastrit. 
9	Infundeerige Hizentra Alustage infusiooni. Kui kasutate infusioonipumpa, järgige tootja juhiseid.
10	Tehke infusiooni kohta sissekanne Kandke oma ravipäevikusse järgmised andmed: • manustamise kuupäev; • ravimi partiinumber; • süstitud kogus, manustamiskiirus, süstekohtade arv ja asukohad.
11	Korrastamine Pärast manustamist tuleb kasutamata ravimpreparaat ja kõik kasutatud manustamistarvikud hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Kui te kasutate Hizentrat rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete manustanud Hizentrat liiga palju, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

Kui te unustate Hizentrat kasutada

Kui arvate, et olete unustanud Hizentrat kasutada, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- ▶ Üksikjuhtudel võite olla allergiline (ülitundlik) immunoglobuliinide suhtes ja teil võivad tekkida allergilised reaktsioonid, näiteks vererõhu järsk langus või šokk (nt võite olla uimane, tunda pearinglust, minestustunnet püstiasendis, labakäte ja -jalgade külmetamist, tunda ebanormaalseid südamelööke või valu rindkeres või teie nägemine võib olla ähmastunud).
 - ▶ Üksikjuhtudel võib tekkida jala või käe valu ja/või turse koos soojatundega kahjustatud kohas, jala või käe värvimuutus, seletamatu hingeldus, valu rindkeres või ebamugavustunne, mis sügaval hingamisel halveneb, seletamatu pulsi kiirenemine, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, äkki tekkiv segasus või kõne- või arusaamishäired võivad olla vereklombi tunnused.
 - ▶ Üksikjuhtudel võib tekkida tugev peavalu koos iivelduse, oksendamise, kaela jäikuse, palaviku ja valgustundlikkusega, mis võivad olla aseptilise meningiidi sündroomi tunnused (ajutine ja pöörduv mittenakkuslik pea- ja seljaaju ümbritsevate kaitsekihtide põletik).
- ➔ Kui märkate selliseid sümptomeid Hizentra infusiooni ajal, katkestage infundeerimine ja minge kohe lähimasse haiglasse.

Allergiliste reaktsioonide, trombid ja AMS-i riski kohta vaadake ka käesoleva infolehe lõiku 2.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete sagedus on esitatud alanevas järjekorras
Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete sagedus on teadmata:

Väga sagedad (esinevad rohkem kui 1 patsiendil 10-st) on järgmised kõrvaltoimed:

- Peavalu
- Lööve
- Infusioonikoha reaktsioonid

Sagedad (esinevad 1 kuni 10 patsiendil 100-st) on järgmised kõrvaltoimed:

- Pearinglus
- Migreen
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Iiveldus
- Oksendamine
- Sügelus (pruritus)
- Nõgestõbi (urtikaaria)
- Lihaste ja luude valu (lihaste ja luustiku valu)
- Liigesevalu (artralgia)
- Palavik
- Väsimus (roidumus), sh üldine halb enesetunne (jõuetus)
- Rindkere valu
- Gripilaadsed sümptomid
- Valu

Aeg-ajalt (1 kuni 10 patsiendil 1000-st) esinevad järgmised kõrvaltoimed:

- Ülitundlikkus
- Ühe või mitme kehaosa tahtmatud tõmbused (treemor, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus)
- Südamepekslemine (tahhükardia)
- Õhetus
- Lihaskramp
- Lihasnõrkus
- Kül maväri nad, sh madal kehatemperatuur
- Maksa- ja neerufunktsiooni võimalikule halvenemisele osutav vereanalüüsi hälbeline tulemus

➔ Üksikjuhtudel võib tekkida infusioonikoha haavand või kõrvetustunne.

Võimalikke kõrvaltoimeid saate nõrgendada, kui infundeerite Hizentrat aeglaselt.

Need kõrvaltoimed võivad tekkida ka siis, kui olete varem inimese immunoglobuliine saanud ja neid hästi talunud.

Vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist“ lisateavet kõrvaltoimete tekkimise riski suurendavate asjaolude kohta.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hizentrat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
- Ravim tuleb pärast viaali avamist kasutada/infundeerida nii kiiresti kui võimalik. Ärge kasutage Hizentrat, kui täheldate, et viaal on avatud või defektne.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hizentra sisaldab

- **Toimeaine** on inimese normaalimmunoglobuliin. Üks ml sisaldab 200 mg inimese normaalimmunoglobuliini, millest vähemalt 98% on G tüüpi immunoglobuliin (IgG). IgG alamklasside keskmised protsendid on järgmised:
 IgG1.....69%
 IgG2.....26%
 IgG3.....3%
 IgG4.....2%
 See ravim sisaldab IgA jääke (mitte rohkem kui 50 mikrogrammi/ml).
- **Teised koostisosad (abiained)** on L-proliin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Hizentra välja näeb ja pakendi sisu

Hizentra on subkutaanne süstelahus (200 mg/ml). Värvus on kahvatukollane kuni helepruun. Hizentrat turustatakse 5, 10, 20 või 50 ml viaalides. Hizentrat turustatakse ka 5, 10, 20 ja 50 ml eeltäidetud süstaldes.

Pakendi suurused

Pakendis 1, 10 või 20 viaali.

Hizentra on saadaval ka pakendites, mis sisaldavad 1 (5, 10, 20, 50 ml) või 10 (5, 10, 20 ml) eeltäidetud süstalt.

Hizentrat turustatakse ka pakendis, kus 1 või 10 eeltäidetud süstalt.

Palun pange tähele, et pakendis ei ole alkoholiga immutatud tampoone, nõelu ega muud varustust või vahendeid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
 D-35041 Marburg
 Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
 Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
 Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
 Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 67450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hizentra 200 mg/ml subkutaanne süstelahus eeltäidetud süstlas

Inimese normaalimmunoglobuliin (SCIg = subkutaanne immunoglobuliin)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hizentra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist
3. Kuidas Hizentrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hizentrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hizentra ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Hizentra

Hizentra kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse inimese normaalimmunoglobuliinideks.

Immunoglobuliinid on tuntud ka kui antikehad ja need on verevalgud, mis aitavad teie organismil võidelda infektsioonidega.

Kuidas Hizentra toimib

Hizentra sisaldab immunoglobuliine, mis on valmistatud tervete inimeste verest. Immunoglobuliinid toodab inimese immuunsüsteem. Need aitavad organismil tõrjuda bakterite ja viiruste põhjustatud nakkusi või säilitada immuunsüsteemi tasakaalu (mida nimetatakse immunomodulatsioon). Ravimi toime on täpselt samasugune nagu teie veres loomulikult esinevate immunoglobuliinide toime.

Milleks Hizentrat kasutatakse

Asendusravi

Hizentrat kasutatakse ebanormaalselt madalate immunoglobuliini tasemetega inimeste veres (asendusraviks). Ravimit kasutatakse täiskasvanutel ja lastel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite puhul:

1. Patsientide raviks, kellel on kaasasündinud vähenenud võime või võimetus toota immunoglobuliine (primaarne immuunpuudulikkus). See hõlmab näiteks selliseid haigusi:
 - madal immunoglobuliini tase (hüpogammaglobulineemia) või immunoglobuliinide puudumine (agammaglobulineemia) veres;
 - kombinatsioon madalatest immunoglobuliini tasemetest, sagedastest infektsioonidest ja võimetusest toota pärast vaktsineerimist piisaval määral antikehi (üldine muutlik immuunpuudulikkus);
 - kombinatsioon immunoglobuliinide madalatest tasemetest või puudumisest või talitlusvõimetata immuunrakkudest (raske kombineeritud immuunpuudulikkus);
 - immunoglobuliin G teatud alamklasside vaegus, mis põhjustab korduvaid infektsioone.
2. Patsientide raviks, kellel on madal või düsfunktsionaalne immunoglobuliini tase omandatud seisundites (sekundaarne immuunpuudulikkus), kellel esinevad rasked või korduvad infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu, mis on tingitud teistest tervislikest seisunditest või ravidest.

CIDP-ga patsientide immunomoduleeriv ravi

Hizentrat kasutatakse ka patsientidel, kellel on krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), mis on autoimmuunhaiguse vorm. CIDP-d

iseloomustab perifeersete närvide krooniline põletik, mis põhjustab peamiselt jalgades ja kätes lihasnõrkust ja/või tuimust. Arvatakse, et sellist põletikku põhjustab organismi kaitsesüsteemi rünnak ning Hizentra koostises olevad immunoglobuliinid aitavad kaitsta närve rünnaku eest (immunomoduleeriv ravi).

2. Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist

Ärge süstige Hizentrat:

- ▶ kui olete inimese immunoglobuliinide, polüsorbaat 80 või L-proliini suhtes allergiline.
 - ➔ Informeerige enne ravi alustamist oma arsti või tervishoiutöötajat, kui te ei ole mõnda neist koostisosadest varem talunud.
- ▶ kui kannatate hüperprolineemia all (geneetiline häire, mis põhjustab kõrgeid aminohappe proliini tasemeid veres).
- ▶ veresoonde.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- ➔ Enne Hizentra kasutamist pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Võite olla allergiline (ülitundlik) immunoglobuliinide (antikehade) suhtes seda ise teadmata. Tõelisi allergilisi reaktsioone esineb siiski harva. Neid võib esineda isegi siis, kui teile on varem inimese immunoglobuliine manustatud ja olete neid hästi talunud. Eelkõige võib nii juhtuda siis, kui teil ei ole veres piisavalt IgA tüüpi immunoglobuliine (teil on IgA tüüpi immunoglobuliinide vaegus).

- ➔ Kui teil esineb A-tüüpi immunoglobuliini (IgA) vaegus, informeerige sellest oma arsti või tervishoiutöötajat enne ravi alustamist. Hizentra sisaldab IgA jääke, mis võivad põhjustada allergilise reaktsiooni.

Neil harvadel juhtudel võivad tekkida allergilised reaktsioonid, näiteks vererõhu järsk langus või šokk (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- ➔ Kui märkate selliseid reaktsioone Hizentra infusiooni ajal, katkestage infundeerimine ja võtke ühendust oma arstiga või minge kohe lähimasse haiglasse.

- ➔ Õelge oma arstile, kui teil on esinenud südame- või veresoonkonnahaigusi või vereklompe, kui teil on veri paks või olete olnud mõnda aega liikumatu. Need asjaolud võivad suurendada teil trombi tekkimise riski pärast Hizentra kasutamist. Õelge oma arstile, milliseid ravimeid te kasutate, sest mõned ravimid, näiteks hormoon östrogeneeni sisaldavad ravimid (näiteks rasestumisvastased tabletid), võivad teil trombi tekkimise riski suurendada. Pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekivad pärast Hizentra saamist järgmised tunnused ja sümptomid: hingeldus, valu rindkeres, jäsme valu ja turse, ühe kehapoole nõrkus või tuimus.

- ➔ Pöörduge oma arsti poole, kui teil tekivad pärast Hizentra saamist järgmised tunnused ja sümptomid: tugev peavalu, kaela jäikus, uimasus, palavik, valguskartus, iiveldus ja oksendamine. Arst otsustab, kas on vaja teha täiendavaid uuringuid ja kas ravi Hizentraga võib jätkata.

Teie arst väldib potentsiaalseid komplikatsioone, tagades:

- ▶ et te ei ole tundlik inimese normaalimmunoglobuliini suhtes.
Ravimit tuleb esimesel korral aeglaselt infundeerida. Tuleb hoolikalt järgida lõigus 3 „Kuidas Hizentrat kasutada“ antud soovitatavaid infusioonikiirusi.
- ▶ et teid jälgitakse kogu infusiooni vältel hoolikalt sümptomite tekke suhtes, eelkõige siis, kui:
 - saate inimese normaalimmunoglobuliini esimest korda;
 - teil on ravimit vahetatud;
 - kui eelmisest infusioonist on möödunud palju aega (üle kaheksa nädala).Sellistel juhtudel jälgitakse teid tähelepanelikult kogu esimese infusiooni ajal ja tund pärast seda. Kui eeltoodud hoiatused teid ei puuduta, on soovitatav teid jälgida vähemalt 20 minutit pärast ravimi manustamist.

Muud ravimid ja Hizentra

- ➔ Teatage oma arstile või tervishoiutöötajale, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- ➔ Hizentraga ei tohi segada teisi ravimeid.
- ➔ Enne vaktsineerimist rääkige vaktsineerivale arstile, et saate ravi Hizentraga.

Hizentra võib nõrgendada mõnede elusvaktsiinide, näiteks leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete vaktsiinide mõju. Seetõttu võib osutuda vajalikuks elusvaktsiiniga vaktsineerimine edasi lükata kuni 3 kuud pärast selle ravimi saamist. Leetrivaktsiini korral võib pärssiv toime püsida kuni 1 aasta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- ➔ Informeerige oma arsti või tervishoiutöötajat, kui olete rase, planeerite rasestumist või imetate last. Teie arst otsustab Hizentra manustamise üle raseduse või imetamise ajal.

Kliinilised uuringud Hizentrat tarvitavate rasedatega puuduvad. Siiski on immunoglobuliine sisaldavaid ravimeid kasutatud rasedatel või imetavatel naistel juba aastaid ning kahjulikke toimeid raseduse kulule ega lapsele ei ole täheldatud.

Kui imetate ja kasutate Hizentrat, võib ravimis sisalduvaid immunoglobuliine sattuda ka rinnapiima. Seetõttu võib teie laps olla teatud infektsioonide eest kaitstud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsiendid võivad Hizentraga ravi ajal tunda pearinglust või iiveldust, mis võib mõjutada võimet juhtida autot või töötada masinatega. Kui see tekib, ei tohi te juhtida autot või töötada masinatega, kuni need kõrvaltoimed on kadunud.

Hizentra sisaldab proliini

Te ei tohi Hizentrat kasutada, kui kannatate hüperprolineemia all (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist“). Teavitage sellest oma arsti enne ravi alustamist.

Muu oluline teave Hizentra kohta

Vereanalüüsid

Pärast Hizentra manustamist võivad mõnede vereanalüüside (seroloogiliste analüüside) tulemused mõneks ajaks halveneda.

- ➔ Teatage enne iga vereanalüüsi tegemist arstile oma Hizentra-ravist.

Info selle kohta, millest Hizentra on valmistatud

Hizentra on valmistatud inimese vereplasmast (vere vedelast osast). Ravimpreparaatide valmistamisel inimese verest või plasmast rakendatakse teatud ettevaatusabinõusid, et vältida infektsioonitekitajate ülekannet patsientidele. Nende abinõude hulka kuuluvad:

- vere ja plasma doonorite hoolikas valik kindlustamiseks, et doonoritena ei kasutata infektsiooni riskirühma kuuluvaid inimesi ja
- iga doonorvere ja kõigi kogutud plasmade testimine viiruste/ infektsioonide tunnuste suhtes.

Nende ravimite valmistajad kasutavad vere ja plasma töötlemisel etappe, mis suudavad inaktiveerida ja eemaldada viirusi. Neist abinõudest hoolimata ei ole inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel võimalik täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekannet. See kehtib ka kõigi seni teadmata või edaspidi esile kerkivate viiruste ja muude infektsioonitekitajate suhtes.

Rakendatavaid abinõusid peetakse tõhusaks ümbrisega viiruste, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV, AIDS-i viirus), B-hepatiidi viiruse ja C-hepatiidi viiruse (maksapõletiku viirus) ja ümbriseta viiruste, näiteks A-hepatiidi viiruse ja B19 parvoviiruse suhtes.

- ➔ On soovitatav, et Hizentra iga kasutamise ajal märgitakse üles ravimi nimi ja partii number, et registreerida kasutatud partiid (vt lõik 3 „Kuidas Hizentrat kasutada“).

Hizentra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis/süstlas, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Hizentrat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Annustamine

Teie arst otsustab, kui palju Hizentrat on vaja teile manustada, võttes arvesse teie kehakaalu ja ravivastust. Ärge muutke annust ega annustamisintervalli oma arstiga nõu pidamata. Kui arvate, et peate saama Hizentrat sagedamini või harvemini, pidage nõu oma arstiga. Kui arvate, et olete annuse vahele jätnud, pidage niipea kui võimalik nõu oma arstiga.

Asendusravi

Teie arst otsustab, kas vajate küllastusannust (täiskasvanutele ja lastele), mis on vähemalt 1 kuni 2,5 ml kehakaalu kg kohta, jagatuna vajaduse korral mitmele päevale. Järgnevalt võidakse rakendada säilitusannuseid korduvate intervallidega, alates ühest korrast ööpäevas kuni ühe korrani iga kahe nädala järel, et saavutada kumulatiivne kuuannus, mis on ligikaudu 2 kuni 4 ml kehakaalu kg kohta. Teie tervishoiutöötaja valib teile sobiva annuse teie ravivastuse põhjal.

Immunomoduleeriv ravi

Teie arst alustab ravi Hizentraga 1 nädal pärast teie viimast intravenoosset immunoglobuliini infusiooni, manustades nahaalusi (subkutaanselt) nädalaannuse 1,0...2,0 ml/kg kehakaalu kohta. Teie arst määrab teie Hizentra nädalase annuse. Nädala säilitusannused võib jaotada väiksemateks annusteks ja manustada nädala jooksul vajalikusagedusega. Annustamiseks kahe nädala tagant kahekordistab teie arst Hizentra nädalaannuse. Teie tervishoiutöötaja võib annust teie ravivastuse kohaselt kohandada.

Manustamisviis ja -tee

Koduse ravi korral alustab seda immuunpuudulikkuse/CIDP SCIg-ga ja koduse ravi alal kogenud tervishoiutöötaja, kes juhendab patsiente kodus ravis.

Teid juhendatakse ja koolitatakse:

- aseptiliste infusioonitehnikate kohta;
- ravipäeviku pidamise kohta;
- meetmete kohta, mida tuleb rakendada raskete kõrvalnähtude korral.

Infusioonikohad

- Manustage Hizentrat ainult naha alla.
- Võite infundeerida Hizentrat kõhu piirkonda, reide, õlavarde ja puusa välisküljele. Suurte annuste puhul (> 50 ml) püüdke manustada seda mitmesse kohta.
- Üheaegselt kasutatavate infusioonikohtade arv pole piiratud. Infusioonikohtade vahekaugus peab olema vähemalt 5 cm.
- Juhul, kui kasutate infundeerimist infusiooniseadmega (nt infusioon infusioonipumbaga), võib korraga kasutada mitu infusiooniseadet.
- Juhul, kui kasutate infundeerimist käsitsi süstlaga, võite kasutada ainult ühte infusioonikohta ühe süstla kohta. Kui teil on vaja manustada lisasüstal Hizentrat, peate kasutama uut steriilset nõela ja vahetama infusioonikohta.
- Teatud kohta infundeeritud ravimi kogus võib olla erinev.

Infusiooni kiirus(ed)

Teie arst määrab teile sobiva infundeerimisviisi ja infusiooni kiiruse arvestades teile vajalikku annust, annustamistihedust ja preparaadi taluvust.

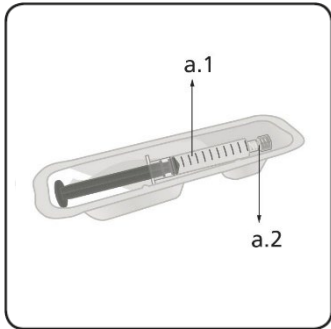
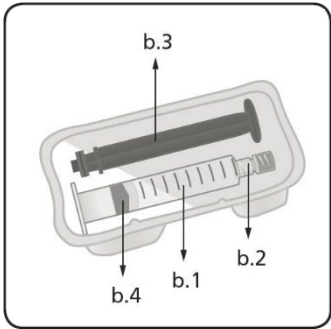
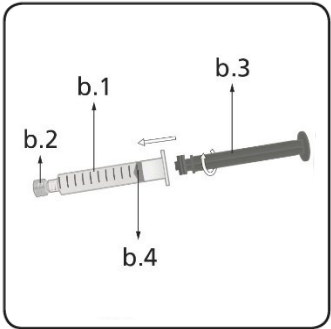
Infusioon infusioonipumbaga:

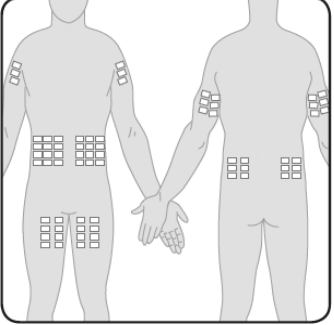
Esimese infusiooni soovitatav kiirus on 20 ml/tunnis/süsekohta kohta. Kui te talute seda hästi, võite kahe järgneva infusiooni korral infusiooni kiirust järk-järgult suurendada kuni 35 ml-ni tunnis infusioonikohta kohta. Pärast seda võib infusiooni kiirust vastavalt teie taluvusele veelgi suurendada.

Infusioon käsitsi süstlaga:

Esimese infusiooni soovitatav kiirus on 0,5 ml/minutis/infusioonikohta kohta (30 ml/tunnis/infusioonikohta kohta). Kui te talute seda hästi, võite järgnevate infusioonide korral infusiooni kiirust suurendada kuni 2,0 ml/minutis/infusioonikohta kohta (120 ml/tunnis/infusioonikohta kohta). Pärast seda võib infusiooni kiirust vastavalt teie taluvusele veelgi suurendada.

Kasutusjuhised

Hizentra manustamiseks järgige järgmisi punkte, kasutades aseptilist tehnikat.	
1	Puhastage pind Pühkige laud või muu tasane pind antiseptilise salvrätiga hoolikalt puhtaks.
2	Pange valmis vajalikud tarvikud Asetage Hizentra ja muud infusiooniks vajaminevad tarvikud ja vahendid puhtale tasasele pinnale.
3	Peske käed korralikult puhtaks ja kuivatage
4	Kontrollige blisterpakendis eeltäidetud süstlaid Enne Hizentra manustamist kontrollige visuaalselt, et Hizentra lahus ei sisaldaks nähtavaid osakesi ega oleks värvi muutnud, samuti kontrollige kõlblikkusaega. Ärge kasutage häguseks muutunud või nähtavaid osakesi sisaldavat lahust. Ärge kasutage lahust, mis on olnud külmunud/sügavkülmas. Manustamiseks peab lahus olema toa- või kehatemperatuuril. Kui blisterpakendis eeltäidetud süstal on avatud, tuleb lahus kohe ära kasutada. Hävitage hapnikku absorbeeriv pakk (mille võib leida süstla alt) ära.
5	Hizentra ettevalmistamine infusiooniks 5 ml, 10 ml, 20 ml ja 50 ml eeltäidetud süstlad tarnitakse kasutusvalmis kujul. 5 ml ja 10 ml eeltäidetud süstlad (a.1) on täielikult komplekteeritud.  20 ml ja 50 ml eeltäidetud süstla (b.1) jaoks keerake süstlakolb (b.3) enne kasutamist eeltäidetud süstla sisemise keerme külge (b.4). (Joonis b).  Kõigil eeltäidetud süstaldel on standardne <i>Luer lock</i>-tüüpi ehk keermega süstlaots (a.2 ja b.2), mis võimaldab lekkevaba ühendust. Kui kasutate süstlapumpa ja Hizentra eeltäidetud süstla suurus pumbaga sobib, võib süstla paigaldada otse süstlapumpa. Kui eeltäidetud süstla saab paigaldada otse süstlapumpa, jätkake 6. punktist. Kui Hizentra eeltäidetud süstla suurus pumbaga ei sobi, võib eeltäidetud süstla sisu üle kanda teise, pumbas kasutamiseks sobivasse süstlasse. 
6	Valmistage ette infusioonivoolik Kinnitage süstlale infusioonivoolik või nõelaga infusioonisüsteem. Täitke voolik lahusega ja jälgige, et sellesse ei jääks õhku.

7	Valmistage ette infusioonikoht (infusioonikohad) Valige infusioonikoht (infusioonikohad) – infusioonikohtade arv ja asukohad olenevad koguanuse suurusest. Infusioonikohtade vahekaugus peab olema vähemalt 5 cm. Üheaegselt kasutatavate infusioonikohtade arv ei ole piiratud. Puhastage infusioonikoht (infusioonikohad), kasutades antiseptilist nahapuhastusvahendit. Enne jätkamist laske puhastatud kohal kuivada.	
8	Sisestage nõel Haarake nahk kahe sõrme vahele ja sisestage nõel nahaaluskoosse. Kinnitage nõel naha külge – vajaduse korral kasutage nõela fikseerimiseks marlitampooni ja teipi või läbipaistvat plaastrit.	
9	Infundeerige Hizentra Alustage infusiooni. Kui kasutate infusioonipumpa, järgige tootja juhiseid.	
10	Tehke infusiooni kohta sissekanne Kandke oma ravipäevikusse järgmised andmed: • manustamise kuupäev; • ravimi partiinumber; • infundeeritud kogus, manustamiskiirus, infusioonikohtade arv ja asukohad.	
11	Korrastamine Pärast manustamist tuleb kasutamata ravimpreparaat ja kõik kasutatud manustamistarvikud koos hapnikku absorbeeriva pakiga hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.	

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Kui te kasutate Hizentrat rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete manustanud Hizentrat liiga palju, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

Kui te unustate Hizentrat kasutada

Kui arvate, et olete unustanud Hizentrat kasutada, rääkige sellest oma arstile nii ruttu kui võimalik.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- ▶ Üksikjuhtudel võite olla allergiline (ülitundlik) immunoglobuliinide suhtes ja teil võivad tekkida allergilised reaktsioonid, näiteks vererõhu järsk langus või šokk (nt võite olla uimane, tunda pearinglust, minestustunnet püstiasendis, labakäte ja -jalgade külmetamist, tunda ebanormaalseid südamelööke või valu rindkeres või teie nägemine võib olla ähmastunud).
- ▶ Üksikjuhtudel võib tekkida jala või käe valu ja/või turse koos soojatundega kahjustatud kohas, jala või käe värvimuutus, seletamatu hingeldus, valu rindkeres või ebamugavustunne, mis sügaval hingamisel halveneb, seletamatu pulsi kiirenemine, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, äkki tekkiv segasus või kõne- või arusaamishäired võivad olla vereklombi tunnused.

- ▶ Üksikjuhtudel võib tekkida tugev peavalu koos iivelduse, oksendamise, kaela jäikuse, palaviku ja valgustundlikkusega, mis võivad olla aseptilise meningiidi sündroomi tunnused (ajutine ja pöörduv mittenakkuslik pea- ja seljaaju ümbritsevate kaitsekihtide põletik).

- ➔ Kui märkate selliseid sümptomeid Hizentra infusiooni ajal, katkestage infundeerimine ja minge kohe lähimasse haiglasse.

Allergiliste reaktsioonide, trombide ja AMS-i riski kohta vaadake ka käesoleva infolehe lõiku 2.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete sagedus on esitatud alanevas järjekorras. Turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimete sagedus on teadmata:

Väga sagedad (esinevad rohkem kui 1 patsiendil 10-st) on järgmised kõrvaltoimed:

- Peavalu
- Lööve
- Infusioonikoha reaktsioonid

Sagedad (esinevad 1 kuni 10 patsiendil 100-st) on järgmised kõrvaltoimed:

- Pearinglus
- Migreen
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Iiveldus
- Oksendamine
- Sügelus (pruritus)
- Nõgestõbi (urtikaaria)
- Lihaste- ja luude valu (lihaste ja luustiku valu)
- Liigesevalu (artralgia)
- Palavik
- Väsimus (roidumus), sh üldine halb enesetunne (jõuetus)
- Rindkere valu
- Gripilaadsed sümptomid
- Valu

Aeg-ajalt (1 kuni 10 patsiendil 1000-st) esinevad järgmised kõrvaltoimed:

- Ülitundlikkus
- Ühe või mitme kehaosa tahtmatud tõmbused (treemor, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus)
- Südamepekslemine (tahhükardia)
- Öhetus
- Lihaskramp
- Lihasnõrkus
- Kül maväri nad, sh madal kehatemperatuur
- Maksa- ja neerufunktsiooni võimalikule halvenemisele osutav vereanalüüsi hälbeline tulemus

Üksikjuhtudel võib tekkida infusioonikoha haavand või kõrvetustunne.

- ➔ Võimalikke kõrvaltoimeid saate nõrgendada, kui infundeerite Hizentrat aeglaselt.

Need kõrvaltoimed võivad tekkida ka siis, kui olete varem inimese immunoglobuliini saanud ja neid hästi talunud.

Vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Hizentra kasutamist“ lisateavet kõrvaltoimete tekkimise riski suurendavate asjaolude kohta.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hizentrat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja eeltäidetud süstla etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.
- Ravim tuleb pärast blisterpakendis eeltäidetud süstla avamist kasutada/infundeerida nii kiiresti kui võimalik. Ärge kasutage Hizentrat, kui täheldate, et blistris olev eeltäidetud süstal on avatud või defektne.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida blisterpakendis eeltäidetud süstalt välispakendis valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hizentra sisaldab

- **Toimeaine** on inimese normaalimmunoglobuliin. Üks ml sisaldab 200 mg inimese normaalimmunoglobuliini, millest vähemalt 98% on G tüüpi immunoglobuliin (IgG). IgG alamklasside keskmised protsendid on järgmised:
IgG1.....69%
IgG2.....26%
IgG3.....3%
IgG4.....2%
See ravim sisaldab IgA jääke (mitte rohkem kui 50 mikrogrammi/ml).

- **Teised koostisosad** (abiained) on L-proliin, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Hizentra välja näeb ja pakendi sisu

Hizentra on subkutaanne süstelahus (200 mg/ml). Värvus on kahvatukollane kuni helepruun. Hizentrat turustatakse 5, 10, 20 või 50 ml eeltäidetud süstaldes. Iga eeltäidetud süstal on pakendatud blisterisse, mis sisaldab hapnikku absorbeerivat pakki, mis kaitseb värvimuutuse eest. Hävitage hapnikku absorbeeriv pakk ära.

Hizentrat turustatakse ka 5, 10, 20 või 50 ml viaalides.

Pakendi suurused

Pakendis 1 (5, 10, 20, 50 ml) või 10 (5, 10, 20 ml) eeltäidetud süstalt.
Hizentrat turustatakse ka pakendis, kus 1, 10 või 20 viaali.

Palun pange tähele, et pakendis ei ole alkoholiga immutatud tampoone, nõelu ega muud varustust või vahendeid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 67450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
