

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig).

En ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin..... 200 mg
(čistost: vsaj 98 % je imunoglobulina tipa G (IgG))

Viale

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje: 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje: 2 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 20 ml raztopine vsebuje: 4 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 50 ml raztopine vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Napolnjene injekcijske brizge

Ena napolnjena injekcijska brizga s 5 ml raztopine vsebuje: 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 10 ml raztopine vsebuje: 2 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 20 ml raztopine vsebuje: 4 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena napolnjena injekcijska brizga s 50 ml raztopine vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG₁69 %

IgG₂26 %

IgG₃3 %

IgG₄2 %

Največja vsebnost IgA je 50 mikrogramov/ml.

Narejeno iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Hizentra vsebuje približno 250 mmol/l (razpon: 210 do 290) L-prolina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za subkutano injiciranje

Raztopina je prozorna in je blede rumene ali svetlo rjave barve.

Približna osmolalnost zdravila Hizentra je 380 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let) pri:

- sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID - *primary immunodeficiency*) z zmanjšano tvorbo protiteles (glejte poglavje 4.4).
- sekundarnih imunskih pomanjkljivosti (SID - *secondary immunodeficiencies*) pri bolnikih z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, neučinkovitim protimikrobnim zdravljenjem ter potrjenim neuspehom specifičnega protitelesa (PSAF - *proven specific antibody failure*)* ali serumsko ravnjo IgG < 4 g/l.

PSAF* = neuspeh pri doseganju vsaj 2- kratnega zvišanja titra protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigenskimi cepivi.

Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0-18 let):

- Zdravilo Hizentra je indicirano za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno demielinizacijsko polinevropatijo (CIDP - *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) kot vzdrževalno zdravljenje po stabilizaciji z i.v.Ig.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Zdravljenje naj uvede in spremlja zdravstveni delavec z izkušnjami pri zdravljenju imunske pomanjkljivosti/CIDP s s.c.Ig.

Odmerjanje

Odrasli in otroci (0–18 let)

Nadomestno zdravljenje

Zdravilo je treba dajati po subkutani poti.

Pri nadomestnem zdravljenju bo morda treba odmerek prilagoditi posameznim potrebam bolnika, odvisno od kliničnega odziva in najnižjih ravni protiteles IgG v serumu. Naslednji režimi odmerjanja so podani kot smernice.

Z režimom odmerjanja je treba doseči raven protiteles IgG (merjeno pred naslednjo infuzijo), ki je najmanj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za populacijo te starosti. Začetni odmerek bo verjetno vsaj 0,2 do 0,5 g/kg (1,0 do 2,5 ml/kg) telesne mase. Ta se lahko porazdeli na več dni. Ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja ravni IgG, se dajejo vzdrževalni odmerki v ponavljajočih se presledkih, da se doseže kumulativni mesečni odmerek od 0,4 do 0,8 g/kg (2,0 do 4,0 ml/kg) telesne mase. Vsak posamezni odmerek bo morda potrebno injicirati v različna mesta na telesu.

Ravni pred naslednjim odmerkom je treba meriti in oceniti hkrati s kliničnim odzivom bolnika. Glede na klinični odziv (npr. stopnjo okužbe) je za doseganje višjih ravni potrebno premisliti o prilagoditvi odmerjanja in/ali odmernega intervala.

Imunomodulacija pri CIDP

Zdravljenje z zdravilom Hizentra se začne 1 teden po zadnjem infundiranju i.v.Ig. Priporočeni subkutani odmerek je 0,2 do 0,4 g/kg telesne mase na teden, ki se ga da v 1 ali 2 intervalih v 1 ali 2 zaporednih dneh. Začetni subkutani odmerek je lahko pretvorba v razmerju 1:1 enot glede na prej uporabljeni odmerek i.v.Ig (izračunan kot tedenski odmerek).

Primer: odmerek i.v.Ig 1 g/kg, dan vsake 3 tedne, bi pretvorili v tedenski odmerek zdravila Hizentra 0,33 g/kg.

Tedenski odmerek lahko razdelimo na manjše odmerke, ki jih dajemo z želeno pogostnostjo tekom tedna. Za odmerjanje vsake 2 tedna podvojite tedenski odmerek zdravila Hizentra.

Odmerek bo morda treba prilagoditi, da dosežemo želeni klinični odziv. Primarno vodilo pri prilagajanju odmerka mora biti klinični odziv posameznega bolnika. V primeru kliničnega poslabšanja se lahko odmerek poveča na priporočeni največji tedenski odmerek 0,4 g/kg. Vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Hizentra pri CIDP niso preučevali za obdobja, daljša od 18 mesecev. Zdravljenje, ki traja dlje kot 18 mesecev, je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej, na podlagi njegovega odziva in izkazane potrebe po nadaljnjem zdravljenju.

Učinkovitost zdravila Hizentra so dokazali v primerjavi s placebom po prehodu z intravenskih imunoglobulinov (i.v.Ig). Neposredni primerjalni podatki za zdravilo Hizentra v primerjavi z i.v.Ig niso na voljo. Glejte tudi poglavje 5.1.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj je odmerjanje za vsako indikacijo podano glede na telesno maso in prilagojeno kliničnemu izidu pri indikacijah nadomestnega zdravljenja.

Zdravilo Hizentra so ocenjevali pri 68 pediatričnih bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo (PID-primary immunodeficiency disease), starih od 2 leti do <12 let in pri 57 mladostnikih, starih od 12 do <18 let. Za doseganje želenih ravni protiteles IgG v serumu niso bili potrebni posebni odmerki za pediatrične bolnike. Zdravilo Hizentra niso ovrednotili v kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih s CIDP, mlajšimi od 18 let.

Starejši

Ker je odmerjanje podano glede na telesno maso in prilagojeno kliničnemu izidu zgoraj navedenih stanj, odmerjanje pri starejših ni drugačno od odmerjanja pri osebah, starih od 18 do 65 let.

V kliničnih študijah so zdravilo Hizentra ocenjevali pri 13 bolnikih s PID, starih >65 let, in za doseganje želenih ravni protiteles IgG v serumu niso bili potrebni posebni prilagojeni odmerki. V kliničnih študijah so zdravilo Hizentra ocenjevali pri 61 bolnikih s CIDP, starih >65 let, in za doseganje želenega kliničnega izida niso bili potrebni posebni prilagojeni odmerki.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Zdravljenje na domu

Subkutano infundiranje za zdravljenje na domu mora uvesti in nadzirati zdravstveni delavec z izkušnjami pri usposabljanju bolnikov za zdravljenje na domu. Zdravstveni delavec mora izbrati ustrezen način infundiranja (infundiranje s pomočjo naprave za infundiranje ali infundiranje z ročnim potiskanjem) na podlagi posamezne zdravstvene situacije bolnika in preferenc. Uporabijo se lahko infuzijske črpalke, primerne za subkutano uporabo imunoglobulinov. Bolnik ali skrbnik morata biti poučena in usposobljena za uporabo infuzijskih črpalk, vodenje dnevnika zdravljenja, prepoznavanje resnih neželenih učinkov in potrebno ukrepanje v primeru le-teh.

Zdravilo Hizentra se lahko infundira na mestih, kot so trebuh, stegna, nadlaket in/ali lateralni del kolka.

Hkrati se lahko uporabi več kot ena naprava za infundiranje. Količina zdravila, infundirana v določeno mesto, se lahko razlikuje. Pri dojenčkih in otrocih se lahko mesto infundiranja menja na vsakih 5-15 ml. Pri odraslih se lahko uporabi odmerke do 50 ml/mesto. Število mest infundiranja ni omejeno. Mesta infundiranja morajo biti medsebojno oddaljena vsaj 5 cm.

Hitrost infundiranja

Zdravilo Hizentra se lahko infundira z:

- napravo za infundiranje ali
- ročnim potiskanjem injekcijske brizge.

Priporočena začetna hitrost infundiranja je odvisna od potreb posameznega bolnika.

Infundiranje s pomočjo naprave za infundiranje

Začetna hitrost infundiranja naj ne preseže 20 ml/uro/mesto.

Če bolnik infundiranje dobro prenaša (glejte tudi poglavje 4.4), lahko hitrost infundiranja počasi povečujemo do 35 ml/uro/mesto za naslednji dve infundiranji. Po tem lahko pri bolnikih, ki so začetno infundiranje polnega odmerka na posameznem mestu in pri največji hitrosti, dobro prenašali, razmislimo o povečanju hitrosti infundiranja naslednjih infundiranj po lastni presoji bolnika in na podlagi presoje zdravstvenega delavca.

Infundiranje z ročnim potiskanjem

Priporočena začetna hitrost infundiranja je do 0,5 ml/min/mesto (30 ml/uro/mesto).

Če bolnik infundiranje dobro prenaša (glejte tudi poglavje 4.4), se lahko hitrost poveča do 2,0 ml/min/mesto (120 ml/uro/mesto). Po tem lahko pri bolnikih, ki so začetno infundiranje polnega odmerka na posameznem mestu in pri največji hitrosti, dobro prenašali, razmislimo o povečanju hitrosti infundiranja naslednjih infundiranj po lastni presoji bolnika in na podlagi presoje zdravstvenega delavca.

Bolniki bodo za infundiranje z večjo hitrostjo morda potrebovali iglo velikosti G 24 ali večjo (t.j. igla z manjšo oznako v G). Pri uporabi igel manjšega premera (t.j. igel z večjo oznako v G) bo morda ročno potiskanje zdravila Hizentra težje. Z eno injekcijsko brizgo se lahko infundira samo na enem mestu. Če je treba aplicirati dodatno injekcijo zdravila Hizentra, je treba uporabiti novo sterilno injekcijsko iglo ter zamenjati mesto infundiranja.

Če uporabljate napolnjene injekcijske brizge za infundiranje z ročnim potiskanjem, uporabite napolnjene brizge s 5 ml, 10 ml ali 20 ml.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hiperprolinemijo tipa I ali II.

Zdravilo Hizentra se ne sme dajati intravensko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo Hizentra uporabljamo samo subkutano. Če se zdravilo Hizentra po nesreči da v žilo, se lahko pri bolniku razvije šok.

Upošteva naj se priporočeno hitrost infundiranja, navedena v poglavju 4.2. Bolnike je treba skrbno spremljati in opazovati, če se pojavijo kakršnikoli neželeni učinki med infundiranjem.

Nekateri neželeni učinki se lahko pogosteje pojavijo pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih, kadar se zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom zamenja ali kadar se zdravljenje prekine za več kot osem tednov.

Morebitnim zapletom se pogosto lahko izognete, če se prepričate, da bolniki:

- niso občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin tako, da na začetku počasi injicirate zdravilo (glejte poglavje 4.2);
- skrbno spremljajo, če se med infundiranjem pojavi katerikoli simptom. Predvsem bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, ki so na zdravljenje prešli z drugega zdravila, ali bolnike, pri katerih je bila prekinitve od predhodnega infundiranja dolga, je treba spremljati med prvim infundiranjem in še eno uro po njem, da bi ugotovili morebitne neželene učinke.

Vse druge bolnike je treba opazovati vsaj 20 minut po dajanju zdravila.

Sum na alergijsko ali anafilaktično reakcijo zahteva takojšnjo prekinitev injiciranja. Ob šoku je treba uporabiti standardno zdravljenje.

Preobčutljivost

Prave alergijske reakcije so redke. Pojavijo se predvsem pri bolnikih s protitelesi proti IgA. Zdraviti jih je treba posebej previdno. Bolniki, ki imajo protitelesa proti IgA, pri katerih je zdravljenje s subkutanimi zdravili IgG edina možnost, je treba zdravljenje z izdelkom Hizentra strogo nadzorovati. Redko lahko humani polispecifični imunoglobulin sproži padec krvnega tlaka z anafilaktično reakcijo, tudi pri bolnikih, ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

Tromboembolija

Z uporabo imunoglobulinov so povezani arterijski in venski tromboembolični dogodki, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot je starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilna bolezen ali trombotične epizode, bolniki s pridobljenimi ali podedovanimi trombofilnimi stanji, dalj časa nepokretni bolniki, hudo hipovolemični bolniki, bolniki z boleznimi, ki zvišujejo viskoznost krvi), je potrebna previdnost). Bolnike je treba obvestiti o prvih simptomih tromboemboličnih dogodkov, vključno s kratko sapo, bolečimi in oteklimi okončinami, fokalnimi nevrološkimi primanjkljaji in bolečinami v prsnem košu, in jim svetovati, da se po pojavu teh simptomov takoj posvetujejo z zdravnikom. Pred uporabo imunoglobulinov morajo biti bolniki ustrezno hidrirani.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - Aseptic Meningitis Syndrome)

Pri uporabi i.v.Ig ali s.c.Ig so poročali o AMS. Sindrom se običajno pojavi v nekaj urah do 2 dneh po zdravljenju z imunoglobulinom. Za AMS so značilni naslednji znaki in simptomi: hud glavobol, tog vrat, dremavost, zvišana telesna temperatura, fotofobija, navzea in bruhanje. Bolnike, ki kažejo znake in simptome AMS, je treba temeljito nevrološko pregledati, vključno s študijami cerebrospinalne tekočine, da se izključijo drugi razlogi za meningitis. Prekinitev zdravljenja z imunoglobulinom lahko v nekaj dneh povzroči remisijo AMS brez posledic.

Informacije o varnosti glede na povzročitelje

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro krvodajalcev, presejanje posameznih donacij krvi in zbirov plazme za posebne označevalce okužbe in vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa povzročiteljev. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV, ter za viruse brez ovojnice, HAV in parvovirus B19V.

Klinične izkušnje glede odsotnosti prenosa virusa hepatitisa A ali parvovirusa B19 z imunoglobulini so spodbudne, predpostavljajo pa tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Vpliv na serološke preiskave

Po infundiranju imunoglobulina lahko prehodno povečanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči lažno pozitivne rezultate pri seroloških preiskavah.

Pasivni prenos protiteles na eritrocitne antigene, na primer A, B, D, lahko vpliva na nekatere serološke preiskave za eritrocitna alopotelesa (Coombsov test).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo/injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pediatrična populacija

Enaka opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za pediatrično populacijo.

Starejši

Enaka opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za starejše.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslabljena virusna cepiva

Uporaba imunoglobulina lahko poslabša učinkovitost živih oslabljenih virusnih cepiv, kot so ošpice, rdečke, mumps in norice, za vsaj 6 tednov pa do 3 mesecev. Po uporabi tega zdravila morajo pred cepljenjem z živimi oslabljenimi virusnimi cepivi preteči vsaj 3 meseci. Pri ošpicah lahko to poslabšanje traja do 1 leta, zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti status protiteles.

Pediatrična populacija

Enaka medsebojna delovanja se lahko pojavijo pri pediatrični populaciji.

Starejši

Enaka medsebojna delovanja se lahko pojavijo pri starejših.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki iz prospektivnih kliničnih preskušanj o uporabi humanega polispecifičnega imunoglobulina pri nosečnicah so omejeni. Zato naj se zdravilo Hizentra nosečnicam daje samo z največjo previdnostjo. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ali novorojenčka.

Neprekinjeno zdravljenje nosečnic zagotavlja pasivno imunost pri novorojenčku.

Dojenje

Podatki iz prospektivnih kliničnih preskušanj o uporabi humanega polispecifičnega imunoglobulina pri doječih ženskah so omejeni. Zato naj se zdravilo Hizentra doječim materam daje samo z največjo previdnostjo. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na novorojenčka. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko in lahko prispevajo k prenosu zaščitnih protiteles na novorojenčka.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Hizentra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki imajo neželene učinke med zdravljenjem, naj počakajo, da le-ti minejo, preden spet vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Občasno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so mrzlica, glavobol, povišana telesna temperatura, bruhanje, alergijske reakcije, navzea, artralgija, nizek krvni tlak in zmerna bolečina v križu.

V redkih primerih lahko humani polispecifični imunoglobulini povzročijo nenadno znižanje krvnega tlaka, v posameznih primerih pa anafilaktični šok, tudi kadar bolnik pri predhodni uporabi ni pokazal preobčutljivosti.

Lokalne reakcije na mestih infundiranja: otekanje, bolečina, rdečica, induracija, lokalna vročina, srbenje, modrica in izpuščaj.

Za zaščito pred prenosljivimi povzročitelji glejte poglavje 4.4.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so bili zbrani v kliničnih preskušanjih zdravila Hizentra v 7 študijah III. faze z bolniki s primarno imunsko pomanjkljivostjo (n = 231), 2 študijah IV. faze z bolniki s PID (n = 74), 1 študiji III. faze (n = 115) in 1 podaljšani študiji (n = 82) z bolniki s CIDP (skupni N = 502 bolnikov; 26.646 infuzij). Neželeni učinki, o katerih so poročali v teh kliničnih študijah, so spodaj povzeti in razvrščeni glede na organske sisteme po MedDRA (specifičen izraz klasifikacije neželenih učinkov) in pogostnosti.

Pogostnost na bolnika ali na infuzijo je bila ocenjena glede na naslednja merila: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). Za spontane neželene učinke po začetku trženja zdravila je pogostnost poročanja kategorizirana kot neznana.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila (NUZ) povezanih z zdravilom Hizentra pridobljenih v kliničnih študijah in spremljanju po začetku trženja, stopnja poročanja na bolnika ali na infuzijo

Klasifikacija po organskih sistemih (MedDRA)	NUZ (specifičen izraz klasifikacije neželenih učinkov po MedDRA)	Kategorija pogostnosti NUZ na bolnika	Kategorija pogostnosti NUZ na infuzijo
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni	redki
	anafilaktična reakcija	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti	občasni
	omotica, migrena	pogosti	redki
	tremor (vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo)	občasni	redki
	aseptični meningitis	občasni	zelo redki
	pekoča bolečina	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Srčne bolezni	tahikardija	občasni	zelo redki
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti	redki
	vročinski oblivi	občasni	redki
	embolični in trombotični dogodki	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska, bolečine v trebuhu	pogosti	občasni
	navzea, bruhanje	pogosti	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti	občasni
	pruritus, urtikarija	pogosti	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina, artralgijska	pogosti	občasni
	mišični krči, mišična šibkost	občasni	redki

Klasifikacija po organskih sistemih (MedDRA)	NUZ (specifičen izraz klasifikacije neželenih učinkov po MedDRA)	Kategorija pogostnosti NUZ na bolnika	Kategorija pogostnosti NUZ na infuzijo
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu infundiranja	zelo pogosti	zelo pogosti
	utrujenost (vključno s slabim počutjem), pireksija	pogosti	občasni
	bolečine v prsnem košu, gripi podobna bolezen, bolečine	pogosti	redki
	mrzlica (vključno s hipotermijo)	občasni	redki
	razjeda na mestu infundiranja	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Preiskave	zvišana raven kreatina v krvi	občasni	redki

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja z zdravilom Hizentra so pokazala podoben varnostni profil pri pediatričnih in starejših bolnikih s PID.

Zdravilo Hizentra niso ovrednotili v kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih s CIDP, mlajšimi od 18 let.

Starejši

Enaki neželeni učinki se lahko pojavijo pri starejših. Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da ni razlik v varnostnem profilu bolnikov ≥ 65 let kot pri mlajših bolnikih.

Izkušnje po trženju zdravila Hizentra kažejo na splošno podoben varnostni profil pri bolnikih ≥ 65 let kot pri mlajših bolnikih.

Za podrobnosti o dejavnikih tveganja in priporočila o spremljanju glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Posledice prevelikega odmerka niso znane.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunoglobulini humanega izvora: polispecifični humani imunoglobulini za ekstravaskularno uporabo, oznaka ATC: J06BA01.

Humani polispecifični imunoglobulin večinoma vsebuje imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem nalezljivih bolezni.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, prisotna pri normalni populaciji.

Navadno se pripravlja iz zbirov plazme od vsaj 1.000 krvodajalcev. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je skoraj sorazmerna s porazdelitvijo v naravni človeški plazmi.

Mehanizem delovanja

Pri imunski pomanjkljivosti lahko ustrezni odmerki zdravila Hizentra vrnejo nenormalno nizko raven protiteles imunoglobulina G na normalno vrednost in s tem pomagajo pri zaščiti pred okužbami.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, z izjemo nadomestnega zdravljenja, še ni popolnoma pojasnjen, vključuje pa imunomodularne učinke.

PID

V evropski osrednji prospektivni, odprti, enokračni in multicentrični študiji so skupno 51 preiskovancev s sindromi primarne imunske pomanjkljivosti, starih od 3 do 60 let, zdravili z zdravilom Hizentra v obdobju do 41 tednov. Srednja vrednost tedenskega odmerka je bila 0,12 g/kg telesne mase (TM). Dolgotrajne najnižje ravni IgG s srednjimi koncentracijami 7,99–8,25 g/l so se vzdrževale v celotnem obdobju zdravljenja. Preiskovanci so skupno prejeli 1.831 tedenskih infuzij zdravila Hizentra.

V prospektivni, odprti, enokračni in multicentrični študiji v ZDA je bilo skupaj 49 preiskovancev s sindromi primarne imunske pomanjkljivosti, starih od 5 do 72 let, zdravljenih z zdravilom Hizentra v obdobju do 15 mesecev. Srednja vrednost odmerka, danega vsak teden, je bila 0,23 g/kg TM. Vzdrževane najnižje ravni IgG s srednjo koncentracijo 12,53 g/l so bile tako dosežene skozi celotno obdobje zdravljenja. Preiskovanci so skupaj prejeli 2.264 tedenskih infuzij zdravila Hizentra.

V kliničnih študijah pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Hizentra, pri določanju učinkovitosti niso poročali o resnih bakterijskih okužbah.

Za oceno varnosti in prenosljivosti višjih hitrosti infundiranja, apliciranih z ročnim potiskanjem in s pomočjo infuzijske črpalke, so v odprto, multicentrično, nerandomizirano študijo vzporednih skupin IV. faze HILO (Hizentra Label Optimization) vključili 49 preiskovancev s PID, starih od 2 do 75 let, in jih zdravili z zdravilom Hizentra najmanj 12 tednov (11 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do < 18 let, 35 odraslih bolnikov, starih od 18 do 65 let, in 3 geriatrične bolnike, stare > 65 let). V prvi skupini bolnikov, ki so dobivali zdravilo Hizentra s tehniko ročnega potiskanja (n=16), je bilo 2 do 7 infuzij na teden apliciranih s hitrostmi infundiranja 30, 60 in 120 ml/uro/mesto (glejte poglavje 4.2). V drugi skupini bolnikov, ki so dobivali zdravilo Hizentra s pomočjo infuzijske črpalke (n=18), so bile tedenske infuzije zdravila Hizentra aplicirane s hitrostmi infundiranja 25, 50, 75 in 100 ml/uro/mesto. V tretji skupini so količine infundiranega zdravila 25, 40 in 50 ml na mesto infundiranja dodatno ovrednotili pri apliciranju tedenskih odmerkov zdravila Hizentra s pomočjo infuzijske črpalke (n=15). Vsak parameter infundiranja so v vseh treh skupinah uporabljali 4 tedne. Po tem obdobju so lahko preiskovanci, ki so uspešno zaključili potrebno minimalno število veljavnih infundiranj, prešli na naslednji višji parameter infundiranja.

Primarni opazovani dogodek je bil odstotek preiskovancev, ki so se odzivali na višji parameter infundiranja:

Skupina	Parameter infundiranja in delež odziva (%)			
1. Hitrost infundiranja pri ročnem potiskanju	30 ml/uro/mesto	60 ml/uro/mesto	120 ml/uro/mesto	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. Hitrost infundiranja pri apliciranju z infuzijsko črpalko	25 ml/uro/mesto	50 ml/uro/mesto	75 ml/uro/mesto	100 ml/uro/mesto
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. Količina zdravila, aplicirana z infuzijsko črpalko	25 ml/mesto	40 ml/mesto	50 ml/mesto	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Odzivnik: v skupini z infundiranjem s pomočjo črpalke: oseba, ki je od 4 opravila ≥ 3 veljavna infundiranja za en parameter infundiranja; v skupini z ročnim potiskanjem: oseba, ki je opravila ≥ 60 % veljavnih infundiranj za en parameter infundiranja. Infundiranje se je štelo za veljavno, če je bilo doseženih ≥ 95 % načrtovane hitrosti infundiranja/količino na ≥ 1 mesto infundiranja.

Na splošno je bilo število infundiranj brez hudih lokalnih reakcij v primerjavi s celokupnim številom infuzij (prenosljivost) $\geq 0,98$ v vseh skupinah za vse parametre infundiranja. Pri nobenem od preiskovancev niso ugotovili klinično pomembnih razlik med izhodiščnimi vrednostmi najnižjih plazemskih koncentracij IgG na 1. dan in vrednostmi le-teh ob koncu študije.

CIDP

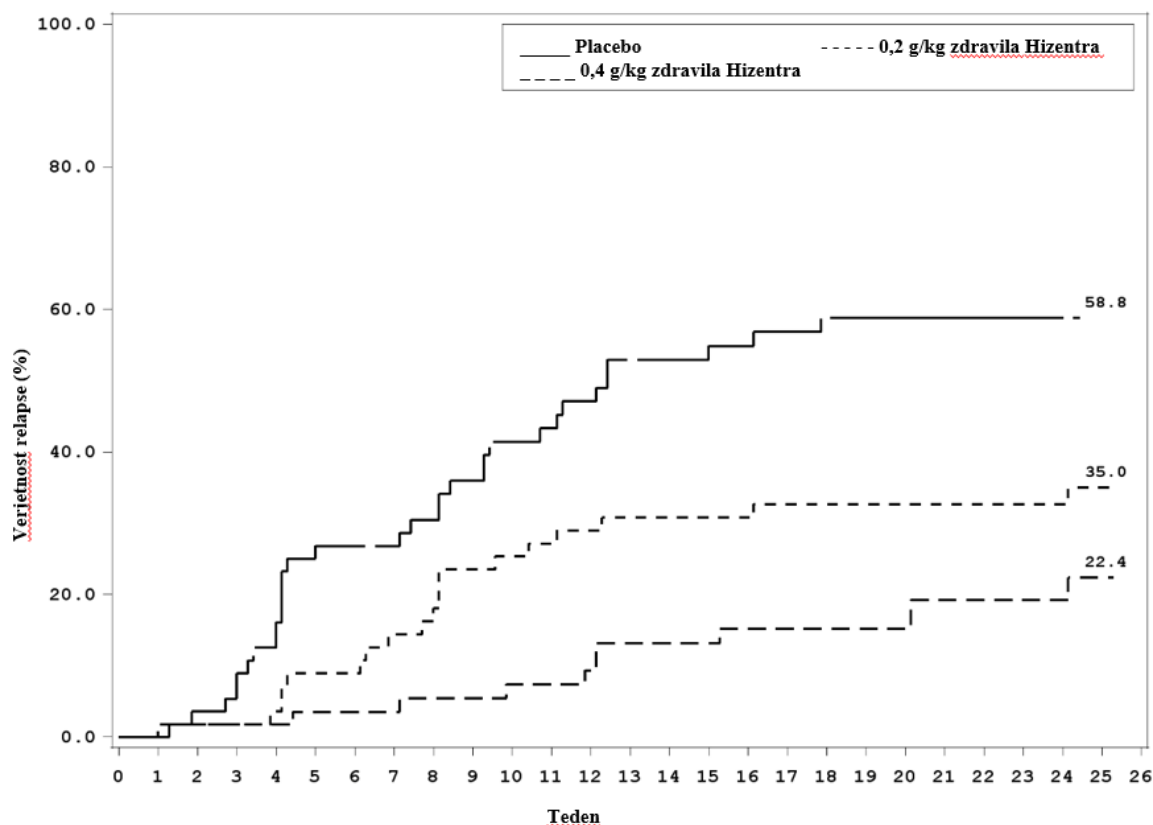
Varnost, učinkovitost in prenosljivost zdravila Hizentra pri bolnikih s CIDP so ocenjevali v multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji vzporednih skupin faze III PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]. 172 odraslih s potrjeno ali verjetno CIDP, ki so bili predhodno zdravljeni z in so se odzivali na i.v.Ig, so randomizirali na tedensko uporabo zdravila Hizentra v odmerku 0,2 g/kg TM, tedensko uporabo zdravila Hizentra v odmerku 0,4 g/kg TM ali na skupino s placebom, in jih spremljali naslednjih 24 tednov. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravilu Hizentra je bilo za odmerek 0,2 g/kg TM 118,9 dni, za odmerek 0,4 g/kg TM pa 129 dni (največja izpostavljenost do 167 oziroma 166 dni v vsaki skupini). Preiskovanci so običajno uporabljali 4 mesta infundiranja hkrati (do 8 mest hkrati). Skupno je 57 preiskovancev prejelo 1514 infuzij v skupini s placebom, 57 preiskovancev 2007 infuzij v skupini z odmerkom zdravila Hizentra 0,2 g/kg TM, 58 preiskovancev pa 2218 infuzij v skupini z odmerkom zdravila Hizentra 0,4 g/kg TM (skupno 5739 infuzij).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preiskovancev s ponovitvijo (relapsom) CIDP (opredeljeno kot povečanje za ≥ 1 točko na prilagojeni lestvici INCAT ([Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment – vzrok in zdravljenje vnetne nevropatije] glede na izhodišče) ali preiskovancev, ki so izstopili iz študije iz kateregakoli drugega razloga v času zdravljenja z zdravilom Hizentra. Oba odmerka zdravila Hizentra sta se glede primarnega opazovanega dogodka izkazala za učinkovitejša od placeba. Statistično pomembno manjši odstotek preiskovancev, zdravljenih z zdravilom Hizentra, 32,8 % za odmerek 0,4 g/kg TM in 38,6 % za odmerek 0,2 g/kg TM, je imelo relaps CIDP ali so izstopili iz študije iz drugih razlogov v primerjavi s 63,2 % preiskovancev, zdravljenih s placebom ($p < 0,001$ oziroma $p = 0,007$). Ob upoštevanju samo relapsa so bile stopnje relapsa CIDP 19,0 % za odmerek zdravila Hizentra 0,4 g/kg TM in 33,3 % za odmerek 0,2 g/kg TM, v primerjavi s 56,1 % za placebo ($p < 0,001$ oziroma $p = 0,012$). V skladu s tem je v obdobju zdravljenja do 24 tednov zdravilo Hizentra preprečilo relapse pri 81 % preiskovancev, ki so dobivali odmerek 0,4 g/kg TM, in 67 % preiskovancev, ki so dobivali odmerek 0,2 g/kg TM, medtem ko se v skupini s placebom pri 44 % preiskovancev relaps ni pojavil.

Ovrednotili so čas do relapsa CIDP (Slika 1) in ustrezne verjetnosti ponovitev CIDP, na osnovi ocen po metodi Kaplan-Meier, so bile: placebo, 58,8 %; zdravilo Hizentra 0,2 g/kg TM, 35,0 %; in zdravilo Hizentra 0,4 g/kg TM, 22,4 %. Razmerje tveganja (95 % IZ) je bilo v primerjavi s placebom za nižji odmerek 0,48 (0,27; 0,85), za višji odmerek pa 0,25 (0,12; 0,49).

Razlika, ki so jo opazili med odmerkoma zdravila Hizentra 0,2 g/kg TM in 0,4 g/kg TM, ni bila statistično pomembna.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja časa do relapsa CIDP



Glede na oceno učinkovitosti (ocena po lestvici INCAT, povprečna moč stiska, in skupna ocena MRC (Medical Research Council) je stanje preiskovancev v obeh skupinah, ki sta dobivali odmerka zdravila Hizentra, ostalo stabilno, medtem ko se je pri preiskovancih v skupini s placebom poslabšalo. Pri preiskovancih, ki so dobivali večji odmerek zdravila Hizentra, je stanje glede na oceno centilne vrednosti po lestvici R-ODS (Rasch -built Overall Disability Scale) ostalo stabilno. Glede na elektrofiziološke parametre je stanje preiskovancev v obeh skupinah, ki sta prejemale odmerka zdravila Hizentra, ostalo stabilno.

V podaljšano multicentrično, 48-tedensko odprto študijo faze III je bilo vključenih 82 bolnikov s CIDP iz študije PATH. V podaljšani študiji so preučevali dolgoročno varnost in učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Hizentra pri dveh tedenskih odmerkih, 0,2 g/kg in 0,4 g/kg telesne mase. Zaradi zasnove študije je lahko isti preskušaneec med študijo prejel oba odmerka; 72 preskušancev je v obdobju ovrednotenja učinkovitosti prejelo odmerek 0,4 g/kg in 73 preskušancev odmerek 0,2 g/kg. Srednje obdobje ovrednotenja učinkovitosti je bilo 125,8 dni (razpon: 1-330) v skupini, ki je prejela odmerek 0,2 g/kg, in 196,1 dan (razpon: 1-330) v skupini, ki je prejela odmerek 0,4 g/kg telesne mase. Pri bolnikih, ki so po prejemanju odmerka 0,4 g/kg telesne mase zaključili osrednjo študijo PATH brez relapsa in so na začetku prejeli ta odmerek tudi v podaljšani študiji, je bila stopnja ponovitve 5,6 % (1/18 bolnikov). Med vsemi bolniki, ki so prejemale odmerek 0,4 g/kg telesne mase v podaljšani študiji PATH, jih je imelo relaps 9,7 % (7/72 bolnikov). Pri bolnikih, ki so po prejemanju odmerka 0,2 g/kg telesne mase zaključili študijo PATH brez relapsa in so na začetku prejemale ta odmerek tudi v podaljšani študiji, je bila stopnja relapsa 50 % (3/6 bolnikov). Med vsemi bolniki, ki so prejemale odmerek 0,2 g/kg telesne mase v podaljšani študiji, jih je imelo relaps 47,9 % (35/73 bolnikov). Titriranje odmerkov navzdol pri bolnikih v podaljšani študiji, ki so zaključili študijo PATH bodisi z odmerkom 0,4 g/kg bodisi 0,2 g/kg telesne mase, je bilo možno pri 67,9 % preskušancev (19/28 bolnikov) brez pojava relapsa; pri vseh 9 bolnikih, pri katerih se je pojavil relaps, se je stanje izboljšalo v 4 tednih po zdravljenju z odmerkom 0,4 g/kg telesne mase. Moč stiska, skupna ocena mišične moči MRC (Medical Research Council) in ocena centilne vrednosti po lestvici R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) so ostale stabilne v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi pri bolnikih, ki v podaljšani študiji nikoli niso imeli relapsa.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Hizentra so ugotavljali pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 18 let. Zdravilo Hizentra je bilo ovrednoteno pri 68 pediatričnih bolnikih s PID, starih od 2 do <12 let, ter pri 57 pediatričnih bolnikih, starih od 12 do <18 let. Razlik v farmakokinetičnih parametrih ter profilu varnosti in učinkovitosti v primerjavi z odraslimi bolniki niso ugotovili. Za doseganje zelenih ravni IgG v serumu ni bilo potrebno posebno prilagajanje odmerkov za pediatrične bolnike. Med odraslimi in pediatričnimi bolniki s PID, zajetimi v študijo, niso opazili razlik v farmakodinamičnih lastnostih. Zdravila Hizentra niso ovrednotili v kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih s CIDP, mlajšimi od 18 let.

Starejši

Med preiskovanci s PID, starih >65 let, in preiskovanci s PID, starih od 18 do 65 let, niso opazili splošnih razlik v varnosti in učinkovitosti. V kliničnih študijah je bilo zdravilo Hizentra ovrednoteno pri 13 preiskovancih s PID, starih >65 let.

Med preiskovanci s CIDP, starih >65 let, in preiskovanci s CIDP, starih od 18 do 65 let, niso opazili splošnih razlik v varnosti in učinkovitosti. V kliničnih študijah z bolniki s CIDP je bilo 61 preiskovancev, zdravljenih z zdravilom Hizentra, starih >65 let.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutanem dajanju zdravila Hizentra se najvišje serumske ravni dosežejo po približno 2 dneh.

Izločanje

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

PID

V fazi III kliničnega preskušanja zdravila Hizentra (n = 46) so preiskovanci dolgotrajne najnižje ravni (mediana 8,1 g/l) dosegli v 29 tednih, ko so prejeli mediane tedenske odmerke od 0,06 do 0,24 g/kg TM.

Simulacije z empiričnimi modeli populacijske farmakokinetike so pokazale, da je mogoče primerljive ravni izpostavljenosti IgG ($AUC_{0-14dni}$, $C_{min\ 14dni}$) doseči, če se daje zdravilo Hizentra subkutano vsaka dva tedna z uporabo dvojnega tedenskega odmerka v času vzdrževalne terapije.

Te simulacije nadalje nakazujejo, da je mogoče doseči primerljive najnižje ravni IgG v serumu z dajanjem tedenskih vzdrževalnih odmerkov zdravila Hizentra v sorazmernih količinah pogostejše kot enkrat na teden (npr. 2-krat na teden, 3-krat na teden, 5-krat na teden ali vsakodnevno).

Simulacija z izpuščenimi 2–3 dnevnimi odmerki je povzročila mediano zmanjšanje ravni IgG v serumu za $\leq 4\%$ v primerjavi z doslednim vsakodnevnim odmerjanjem. Z nadomestitvijo izpuščenih odmerkov in ponovnim vsakodnevnim odmerjanjem se je mediana profil koncentracije izboljšal v 2 do 3 dneh. Vendar pa je trajalo do 5–6 tednov, da so se najnižje ravni IgG vrnile na stanje dinamičnega ravnovesja, če izpuščeni odmerki niso bili nadomeščeni, ko se je odmerjanje nadaljevalo.

Pediatrična populacija

V farmakokinetičnih parametrih ni bilo opaznih razlik med odraslimi in pediatričnimi bolniki v študiji PID.

Starejši

Med preiskovanci s PID, starih >65 let, in preiskovanci, starih od 18 do 65 let, niso opazili splošnih razlik v farmakokinetičnih parametrih.

CIDP

V študiji PATH so preiskovanci (n = 172) dosegli vzdrževane najnižje ravni v obdobju 24 tednov, ko so prejeli tedenske odmerke 0,2 g/kg TM oziroma 0,4 g/kg TM. Srednja vrednost najnižjih koncentracij IgG po zdravljenju z zdravilom Hizentra je bila v skupini, ki je dobivala odmerke

0,4 g/kg TM, 20,4 (3,24) g/l, v skupini, ki je dobivala odmerke 0,2 g/kg TM, pa 15,4 (3,06) g/l. Simulacije z modeli populacijske farmakokinetike v študiji PATH kažejo, da je mogoče doseči primerljivo izpostavljenost IgG (C_{max}, AUC_{0-14 dni}, C_{min}, 14 dni), če se daje bolnikom s CIDP dvojni tedenski odmerek zdravila Hizentra vsaka dva tedna. Te simulacije nadalje kažejo, da je mogoče pri populaciji bolnikov s CIDP doseči primerljivo izpostavljenost IgG, če se tedenske vzdrževalne odmerke zdravila Hizentra ustrezno razdeli na več odmerkov, ki se jih nato daje pogosteje (2- do 7-krat na teden).

Pediatrična populacija

Zdravilo Hizentra niso ovrednotili v kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih s CIDP, mlajšimi od 18 let.

Starejši

Med preiskovanci s CIDP, starih >65 let, in preiskovanci, starih od 18 do 65 let, niso opazili splošnih razlik v farmakokinetičnih parametrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulin je normalen sestavni del človeškega telesa. L-prolin je fiziološka, neesencialna aminokislina.

Varnost zdravila Hizentra so ocenili v številnih predkliničnih študijah, pri čemer so bili posebno pozorni na pomožno snov L-prolin. Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti in toksičnosti niso pokazali nobenega posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-prolin
polisorbat 80
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Ko je viala ali napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu odprta, je treba raztopino porabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale

5, 10 ali 20 ml raztopine v viali (steklo tipa I) in 50 ml raztopine v viali (steklo tipa II) z zamaškom (halobutilnim), zaporko (z aluminijastim navojem) in snemljivim pokrovčkom (plastičnim).

Velikosti pakiranja po 1, 10 ali 20 vial:

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

Napolnjene injekcijske brizge

5, 10, 20 ali 50 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefin kopolimer (COC)) v pretisnem omotu z zavojčkom, ki absorbira kisik.

Velikosti pakiranja po 1 napolnjena injekcijska brizga:

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

Velikost pakiranja po 10 napolnjenih injekcijskih brizg:

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

Velikost pakiranja po 20 napolnjenih injekcijskih brizg:

2 g/10 ml
4 g/10 ml

Alkoholni zloženci, igle in druga oprema ali pripomočki niso priloženi pakiranju zdravila.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Hizentra se dobavlja v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, v vialah za enkratno uporabo ali napolnjenih injekcijskih brizgah za enkratno uporabo. Zdravilo Hizentra je treba po odprtju vial ali napolnjene injekcijske brizge v pretisnem omotu uporabiti/infundirati takoj, ko je mogoče. Zdravila Hizentra ne uporabljajte, če je viala ali pretisni omot na napolnjeni injekcijski brizgi odprt ali poškodovan.

Zdravilo je treba pred uporabo segreti na sobno ali telesno temperaturo.

Raztopina mora biti bistra in blede rumene ali svetlo rjave barve.

Raztopin, ki so motne ali imajo usedline, se ne sme uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo, odpadni material in zavojček, ki absorbira kisik, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viale

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

Napolnjene injekcijske brizge

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/1/11/687/021
EU/1/11/687/022
EU/1/11/687/023
EU/1/11/687/024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. april 2011
Datum prvega podaljšanja: 18. februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
CH-3000 Bern 22
Švica

ali

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Uradna sprostitev serije:

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (viala)

1. IME ZDRAVILA

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje
humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje:
humani polispecifični imunoglobulin..... 200 mg
IgG..... $\geq 98\%$
IgA..... ≤ 50 mikrogramov

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-prolin, polisorbat 80, voda za injekcije
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

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

Viala(e)



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne injicirajte intravaskularno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin..... 200 mg

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

IgA..... ≤ 50 mikrogramov

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-prolin, polisorbat 80, voda za injekcije
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

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 10 ml

20 x 20 ml

Napolnjena(e) injekcijska(e) brizga(e)



5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne injicirajte intravaskularno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Nemčija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml napolnjena injekcijska brizga
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml napolnjena injekcijska brizga
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml napolnjena injekcijska brizga
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/11/687/021 20 x 10 ml napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/11/687/022 20 x 20 ml napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/11/687/023 1 x 50 ml napolnjena injekcijska brizga
EU/1/11/687/024 10 x 50 ml napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hizentra

1 g
2 g
4 g
10 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje
humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig)
samo za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig)
samo za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig = subkutani imunoglobulin)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hizentra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra
3. Kako uporabljati zdravilo Hizentra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hizentra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hizentra in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra spada v skupino zdravil, ki se imenujejo humani polispecifični imunoglobulini. Imunoglobulini so poznani tudi kot protitelesa in so krvne beljakovine, ki pomagajo telesu pri boju proti okužbam.

Kako deluje zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra vsebuje imunoglobuline, pripravljene iz krvi zdravih ljudi. Imunoglobuline proizvaja imunski sistem pri človeku. Vašemu telesu pomagajo pri boju proti okužbam, ki jih povzročijo bakterije in virusi, ter pri ohranjanju ravnovesja v imunskem sistemu (tako imenovana imunomodulacija). Zdravilo učinkuje na povsem enak način kot imunoglobulini, ki so naravno prisotni v vaši krvi.

Za kaj uporabljamo zdravilo Hizentra

Nadomestno zdravljenje

Zdravilo Hizentra se uporablja za dvig nenormalno nizke ravni imunoglobulina v vaši krvi na normalne ravni (nadomestno zdravljenje). Zdravilo se uporablja pri odraslih in otrocih (0-18 let) v naslednjih primerih:

1. Zdravljenje bolnikov, ki so rojeni z zmanjšano sposobnostjo ali nesposobnostjo proizvodnje imunoglobulinov (primarna imunska pomanjkljivost). To vključuje bolezni, kot so:
 - nizke ravni imunoglobulinov (hipogamaglobulinemija) ali odsotnost imunoglobulinov (agamaglobulinemija) v krvi
 - kombinacija nizkih ravni imunoglobulinov, pogostih okužb in nezmožnosti za proizvodnjo zadostne količine protiteles po cepljenju (splošna spremenljiva imunska pomanjkljivost)
 - kombinacija nizkih ravni ali odsotnosti imunoglobulinov in odsotnost ali nedelovanje imunskih celic (huda kombinirana imunska pomanjkljivost) pomanjkanje nekaterih podrazredov imunoglobulina G, kar povzroča ponavljajoče se okužbe.

2. Zdravljenje bolnikov z nizkimi ali disfunkcionalnimi vrednostmi imunoglobulinov v pridobljenih pogojih (sekundarna imunska pomanjkljivost), ki imajo hude ali ponavljajoče se okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema zaradi drugih stanj ali zdravljenja.

Imunomodulacija pri bolnikih s CIDP

Zdravilo Hizentra se uporablja tudi pri bolnikih s kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo (CIDP), obliko avtoimunske bolezni. Za CIDP je značilno kronično vnetje perifernih živcev, ki povzroča mišično oslabelost in /ali odrevenelost, povečini v nogah in rokah. Domnevajo, da telesni obrambni sistem poudari takšno vnetje, imunoglobulini, prisotni v zdravilu Hizentra, pa pomagajo varovati živce pred napadom (imunomodulacijsko zdravljenje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra

NE infundirajte zdravila Hizentra:

- ▶ če ste alergični na humane imunoglobuline, polisorbit 80 ali L-prolin.
 - ➔ Pred zdravljenjem zdravniku ali zdravstvenemu delavcu povejte, če ste imeli v preteklosti preobčutljivost na katero od teh sestavin.
- ▶ če imate hiperprolinemijo (genska bolezen, ki povzroča visoke ravni aminokisline prolina v krvi).
- ▶ v krvno žilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

➔ Pred začetkom uporabe zdravila Hizentra se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Morda ste alergični (preobčutljivi) na imunoglobuline, ne da to veste. Vendar pa so prave alergijske reakcije redke. Pojavijo se lahko celo, če ste humane imunoglobuline že prejeli in ste jih dobro prenašali. To se lahko zgodi zlasti, če nimate dovolj imunoglobulina tipa A (IgA) v svoji krvi (pomanjkanje IgA).

➔ Pred zdravljenjem zdravniku ali zdravstvenemu delavcu povejte, če imate pomanjkanje imunoglobulina vrste A (IgA). Zdravilo Hizentra vsebuje ostanke protiteles IgA, ki lahko povzročijo alergijsko reakcijo.

V teh redkih primerih se lahko pojavijo alergijske reakcije kot sta nenadni padec krvnega tlaka ali šok (glejte tudi poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

➔ Če med infundiranjem zdravila Hizentra opazite take znake, takoj prenehajte z infundiranjem in se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

➔ Zdravniku povejte, če imate bolezni srca ali ožilja ali krvne strdke v anamnezi, zgoščeno kri ali če ste dlje časa nepokretni. Ti dejavniki lahko povečajo vaše tveganje krvnih strdkov po uporabi zdravila Hizentra. Zdravniku povejte tudi, katera zdravila uporabljate, saj lahko nekatera zdravila, kot tista, ki vsebujejo hormon estrogen (na primer kontracepcijske tabletki), povečajo vaše tveganje za nastanek krvnih strdkov. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če po uporabi zdravila Hizentra opazite znake ali simptome, kot so kratka sapa, bolečine v prsnem košu, boleči ali otekli sklepi, šibkost ali omrtvelost po eni strani telesa.

➔ Takoj se posvetujte z zdravnikom, če po uporabi zdravila Hizentra opazite naslednje znake ali simptome: hud glavobol, tog vrat, dremavost, zvišala telesna temperatura, fotofobija, siljenje na bruhanje in bruhanje. Zdravnik se bo odločil, ali so potrebni dodatni testi, in ali naj nadaljujete s prejetjem zdravila Hizentra.

Zdravstveni delavec se bo izognil morebitnim zapletom tako, da zagotovi:

- ▶ da niste občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin.
Zdravilo je treba najprej infundirati počasi. Upoštevati je treba priporočeno hitrost infundiranja v poglavju 3 »Kako uporabljati zdravilo Hizentra«.
- ▶ da vas skrbno spremljajo, če se med infundiranjem pojavi katerikoli simptom, še zlasti, če:
 - prvič prejemate humani polispecifični imunoglobulin

- ste se pred tem zdravili z drugim zdravilom
 - je od zadnjega infundiranja poteklo dlje časa (več kot osem tednov).
- V teh primerih vas morajo spremljati med prvim infundiranjem in še eno uro po njem. Če zgoraj navedeno za vas ne velja, se priporoča, da vas opazujejo vsaj 20 minut po prejemu zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Hizentra

- ➔ Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- ➔ Drugih zdravil ne smete mešati z zdravilom Hizentra.
- ➔ Pred cepljenjem zdravnika, ki vas bo cepil, obvestite o zdravljenju z zdravilom Hizentra. Zdravilo Hizentra lahko zmanjša učinkovitost nekaterih cepiv z živimi virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam. Zato boste morda morali po prejemu tega zdravila cepljenje z živimi oslavljenimi virusi odložiti za vsaj tri mesece. Pri ošpicah lahko zmanjšana učinkovitost cepiva traja do 1 leta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- ➔ Če ste noseči, načrtujete nosečnost ali dojite, o tem obvestite zdravnika ali zdravstvenega delavca. Zdravnik se bo odločil, ali lahko prejimate zdravilo Hizentra med nosečnostjo ali dojenjem.

Zdravilo Hizentra ni bilo klinično preizkušeno pri nosečnicah. Vendar so zdravila, ki vsebujejo imunoglobuline, že leta v uporabi pri nosečnicah ali doječih materah in niso opazili nobenih škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali dojenčka.

Če dojite in prejimate zdravilo Hizentra, je mogoče imunoglobuline najti tudi v materinem mleku. Zato je vaš dojenček morda zaščiten pred določenimi okužbami.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih se lahko med zdravljenjem z zdravilom Hizentra pojavijo neželeni učinki, kot so omotičnost ali siljenje na bruhanje, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se to zgodi, ne smete voziti ali upravljati s stroji, dokler ti učinki ne izzvenijo.

Zdravilo Hizentra vsebuje prolin.

Ne smete ga uporabljati, če imate hiperprolinemijo (glejte tudi poglavje 2 „Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra“. Zdravniku to pred zdravljenjem povejte.

Ostale pomembne informacije o zdravilu Hizentra

Krvne preiskave

Po prejemu zdravila Hizentra so lahko rezultati nekaterih krvnih (seroloških) preiskav za določen čas slabši.

- ➔ Pred vsako krvno preiskavo zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Hizentra.

Informacije o snoveh, iz katerih je narejeno zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra je narejeno iz humane krvne plazme (tekočega dela krvi). Kadar se zdravila izdelujejo iz humane krvi ali plazme, je treba uvesti nekatere ukrepe za preprečevanje okužb oziroma njihovega prenosa na bolnike. Mednje spadajo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, da se zagotovi izključitev tveganj za prenos okužb in
- testiranje prisotnosti virusov/okužb v vsaki darovani in zbrani plazmi.

Izdelovalci teh zdravil vključijo tudi korake pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko deaktivirajo ali odstranijo viruse. Kljub tem ukrepom pri zdravljenju, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To velja tudi za katere koli neznane ali nove viruse ali druge vrste okužb.

Ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV, virus, ki povzroča AIDS), virusa hepatitisa B in C (vnetje jeter) ter proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19.

- ➔ Priporočamo, da se ob vsaki uporabi zdravila Hizentra zapišeta ime in številka serije zdravila, s čimer vodimo evidenco uporabljenih serij zdravila (glejte poglavje 3 »Kako uporabljati zdravilo Hizentra«).

Zdravilo Hizentra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo/injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Hizentra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerjanje

Zdravnik bo izračunal pravilen odmerek za vas, pri tem pa bo upošteval vašo telesno maso in odziv na zdravljenje.

Ne spreminjajte odmerka ali intervala odmerjanja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če menite, da bi morali zdravilo Hizentra prejemati pogosteje ali redkeje, se pogovorite z zdravnikom.

Če mislite, da ste izpustili odmerek, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Nadomestno zdravljenje

Zdravnik bo določil, ali potrebujete začetni odmerek (za odrasle in otroke) vsaj 1 do 2,5 ml/kg telesne mase, porazdeljen na več dni. Potem se lahko uporabljajo vzdrževalni odmerki v ponavljajočih intervalih, od vsakodnevnega do enkrat v dveh tednih, da se doseže kumulativni mesečni odmerek približno od 2 do 4 ml/kg telesne mase. Zdravstveni delavec lahko prilagodi odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Imunomodulacija

Zdravnik bo uvedel zdravljenje z zdravilom Hizentra 1 teden po vaši zadnji intravenski infuziji imunoglobulinov z dajanjem pod kožo (subkutano), s tedenskim odmerkom 1,0 do 2,0 ml/kg telesne mase. Zdravnik bo določil, kakšen bo vaš tedenski odmerek zdravila Hizentra. Tedenski vzdrževalni odmerki se lahko razdelijo na manjše odmerke in se lahko dajejo tekom tedna tako pogosto, kot je potrebno. Za odmerjanje na vsaka dva tedna bo vaš zdravnik podvojil tedenski odmerek zdravila Hizentra. Zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Način in pot uporabe

Zdravljenje na domu uvede zdravstveni delavec z izkušnjami pri zdravljenju imunske pomanjkljivosti/CIDP s s.c.Ig in usposabljanju bolnikov za zdravljenje na domu.

Poučeni in usposobljeni boste za:

- aseptične tehnike infundiranja,
- vodenje dnevnika zdravljenja in
- ukrepe v primeru resnih neželenih učinkov.

Mesta infundiranja

- Zdravilo Hizentra dajajte samo pod kožo.
- Zdravilo Hizentra lahko infundirate na mestih, kot so trebuh, stegna, nadlaket in stranski del kolka. Če se dajejo veliki odmerki (> 50 ml), jih poskušajte dati na več mestih.
- Hkrati se lahko uporabi neomejeno število mest injiciranja. Mesta injiciranja morajo biti medsebojno oddaljena vsaj 5 cm.
- V primeru, da boste uporabljali tehniko infundiranja s pripomočkom za infundiranje (npr. z infuzijsko črpalko), lahko hkrati uporabite več kot eno napravo za infundiranje.
- V primeru, da boste uporabljali tehniko infundiranja z ročnim potiskanjem z injekcijsko brizgo, smete uporabiti samo eno mesto infundiranja na eno injekcijsko brizgo. Če morate aplicirati

• dodatno injekcijo zdravila Hizentra, morate uporabiti novo sterilno injekcijsko iglo in zamenjati mesto infundiranja.

- Količina zdravila, infundirana v določeno mesto, se lahko razlikuje.

Hitrost (hitrosti) infundiranja

Zdravnik bo določil za vas najprimernejšo tehniko in hitrost infundiranja, pri čemer bo upošteval vaš individualni odmerek, pogostnost odmerjanja in prenosljivost zdravila

Infundiranje s pomočjo naprave za infundiranje:

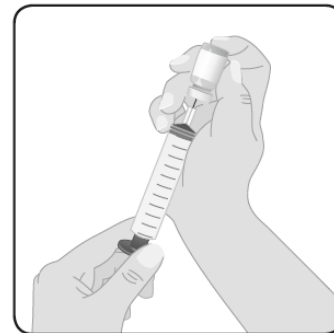
Priporočena začetna hitrost infundiranja je do 20 ml/uro/mesto. Če dobro prenašate infundiranje, se lahko hitrost postopoma poveča na 35 ml/uro/mesto za naslednji dve infundiranji. Po tem lahko hitrost infundiranja povečate glede na to, kako prenašate infundiranje.

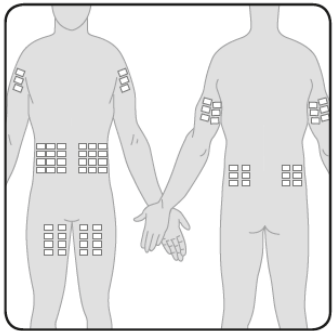
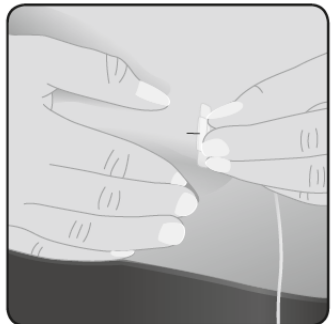
Infundiranje z ročnim potiskanjem:

Priporočena začetna hitrost infundiranja je do 0,5 ml/min/mesto (30 ml/uro/mesto). Če dobro prenašate infundiranje, se lahko hitrost poveča na 2,0 ml/min/mesto (120 ml/uro/mesto) za naslednji dve infundiranji. Po tem lahko hitrost infundiranja še povečate glede na to, kako prenašate infundiranje.

Navodila za uporabo

Pri apliciranju zdravila Hizentra upoštevajte spodnja navodila in uporabite aseptično tehniko.	
1	Očistite delovno površino Z antiseptičnim robčkom temeljito očistite mizo ali drugo ravno površino.
2	Pripravite vse pripomočke Položite zdravilo Hizentra ter druge pripomočke in opremo, potrebne za infundiranje, na čisto, ravno površino.
3	Temeljito si umijte in osušite roke
4	Preglejte vialo Pred dajanjem zdravila Hizentra s prostim očesom preglejte, da raztopina ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Preverite tudi datum izteka roka uporabnosti. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo delce. Ne uporabljajte raztopin, ki so bile zamrznjene. Uporabite raztopino, ki ima sobno ali telesno temperaturo. Po odprtju vial je treba raztopino uporabiti takoj.
5	Priprava zdravila Hizentra za infundiranje <i>Očistite zamašek vialo</i> – Odstranite zaščitno zaporko z vialo, da razkrijete osrednji del gumijastega zamaška. Obrišite zamašek z alkoholnim zložencem ali drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši na zraku. <i>Prenesite zdravilo Hizentra v brizgo za infundiranje</i> – Pritrdite pripomoček za prenos ali iglo na sterilno brizgo, ob upoštevanju aseptične tehnike. Če uporabljate pripomoček za prenos (prezračevano konico), sledite navodilom, ki jih je priložil izdelovalec naprave. Če uporabljate iglo, povlecite bat nazaj, tako da brizgo napolnite z zrakom do količine, ki je enaka količini zdravila Hizentra, ki se jo bo povleklo iz vial. Nato zabodite konico igle v sredino zamaška vialo. Da preprečite penjenje, vbrizgajte zrak v zgornji del vial (ne v tekočino). Nato povlecite iz vial želeno količino zdravila Hizentra. Če za želeni odmerek potrebujete več vial, ponovite ta korak.
6	Pripravite infuzijski komplet cev Na brizgo namestite cevko za dajanje zdravila ali komplet injekcijske igle. Iz cevke odstranite ves preostali zrak.



7	Pripravite mesto(a) infundiranja Izberite mesto(a) infundiranja – Število in položaj mest infundiranja sta odvisna od količine celokupnega odmerka. Posamezna mesta infundiranja morajo biti med seboj oddaljena najmanj 5 cm. Istočasno lahko uporabljate poljubno število mest infundiranja. Očistite mesto(a) infundiranja z antiseptično raztopino za kožo in počakajte, da se koža posuši, preden nadaljujete.	
8	Vbodite iglo Z dvema prstoma oblikujte kožno gubo in vbodite iglo v podkožno tkivo. Pritrdite iglo na kožo – Po potrebi uporabite gazo in lepilni trak ali prozorni obliž, da se igla ne premakne.	
9	Infundirajte zdravilo Hizentra Začnite z infundiranjem. Če uporabljate infuzijsko črpalko, upoštevajte navodila izdelovalca.	
10	Zabeležite infuzijo V dnevnik zdravljenja zabeležite naslednje podatke: • datum infundiranja, • številko serije zdravila in • količino infundiranega zdravila, hitrost pretoka, število in položaj mest infundiranja.	
11	Pospravite Neuporabljeno zdravilo in vse uporabljene pripomočke za dajanje zdravila po apliciranju zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.	

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hizentra, kot bi smeli

Če mislite, da ste uporabili preveč zdravila Hizentra, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hizentra

Če mislite, da ste izpustili odmerek, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- V posamičnih primerih ste lahko alergični (preobčutljivi) na imunoglobuline, pri čemer se lahko pojavijo alergijske reakcije, kot je nenadno znižanje krvnega tlaka ali šok (počutite se lahko na primer omotično, vrtoglavo, čutite omedlevico, ko stojite, imate hladne roke in noge, čutite nenormalni srčni utrip ali bolečino v prsih ali imate zamegljen vid).

- ▶ V posamičnih primerih se lahko pojavijo boleče in/ali otekle roke ali noge s toploto na prizadetem predelu, obarvanje rok ali nog, nerazložena zasoplost, bolečine v prsnem košu ali nelagodje, ki se z globokim dihanjem slabša, nerazložen hiter utrip, omrtvelost ali šibkost po eni strani telesa, nenadna zmedenost ali težave pri govorjenju ali razumevanju so lahko znak krvnega strdka.
 - ▶ V posamičnih primerih se lahko pojavi hud glavobol s siljenjem na bruhanje, bruhanje, tog vrat, zvišana telesna temperatura in občutljivost na svetlobo, kar so lahko znaki AMS (sindrom aseptičnega meningitisa). To je začasno in reverzibilno neinfekcijsko vnetje zaščitnih membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo.
- ➔ Če med infundiranjem zdravila Hizentra opazite take znake, takoj prenehajte z infundiranjem in pojdite v najbližjo bolnišnico.

Glejte tudi poglavje 2 tega navodila o tveganju alergijskih reakcij, krvnih strdkih in AMS.

Neželeni učinki, ki so bili opaženi v kontroliranih kliničnih študijah, so predstavljeni po padajoči pogostnosti. Neželeni učinki, ki so bili opaženi po prihodu zdravila na trg, so neznane pogostnosti:

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- izpuščaj
- reakcije na mestu infundiranja

Spodaj navedeni neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov):

- omotica
- migrena
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- driska
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- srbenje (pruritus)
- izpuščaji (koprivnica)
- bolečina povezana z mišicami in kostmi (mišično-skeletna bolečina)
- bolečina v sklepu (artralgija)
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost, vključno s splošnim slabim počutjem
- bolečine v prsnem košu
- simptomi podobni gripi
- bolečine

Spodaj navedeni neželeni učinki so **občasni** (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov):

- preobčutljivost
- nehotni tresoči gibi v enem ali več delih telesa (tremor, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo)
- hiter srčni utrip (tahikardija)
- vročinski oblivi
- mišični krči
- mišična šibkost
- mrzlica, vključno z znižano telesno temperaturo
- nenormalni rezultati krvnih preiskav lahko kažejo na oslABLJENO delovanje jeter in ledvic

V posamičnih primerih se lahko pojavi razjeda na mestu infundiranja ali pekoč občutek.

- ➔ Morebitne neželene učinke lahko zmanjšate, če zdravilo Hizentra infundirate počasi.

Podobni neželeni učinki se lahko pojavijo celo, če ste že prejeli humane imunoglobuline in jih dobro prenašali.

Glejte tudi poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra« za dodatne podrobnosti o okoliščinah, ki lahko povečujejo tveganje neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hizentra

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in nalepki na viali poleg oznake EXP.
- Zdravilo Hizentra morate po odprtju vial uporabiti/infundirati takoj, ko je mogoče. Zdravila Hizentra ne uporabite, če je viala odprta ali poškodovana.
- Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hizentra

- **Učinkovina** je humani polispecifični imunoglobulin. En mililiter vsebuje 200 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina, od katerih je vsaj 98 % imunoglobulina tipa G (IgG)
Približni odstotek podrazredov IgG je naslednji:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Zdravilo vsebuje sledove IgA (ne več kot 50 mikrogramov/ml).
- **Druge sestavine zdravila** (pomožne snovi) so L-prolin, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Hizentra in vsebina pakiranja

Zdravilo Hizentra je raztopina za subkutano injiciranje (200 mg/ml). Barva lahko variira od blede rumene do svetlo rjave.

Zdravilo Hizentra je na voljo v vialah po 5, 10, 20 ali 50 ml.

Zdravilo Hizentra je na voljo tudi v napolnjenih injekcijskih brizgah po 5, 10 in 20 ml.

Vsebina pakiranja

Pakiranje po 1, 10 ali 20 vial.

Zdravilo Hizentra je na voljo tudi v pakiranju po 1 (za 5, 10, 20, 50 ml), 10 (za 5, 10, 20 ml) ali 20 (za 10, 20 ml) napolnjenih injekcijskih brizg.

Prosimo upoštevajte, da alkoholni zloženci, igle in druga oprema ali pripomočki niso priloženi pakiranju zdravila.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D - 35041 Marburg

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 61 907584810

Nederland

CSL Behring BV

Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 1040

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Polska

CSL Behring Sp. z.o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

France

CSL Behring SA

Tél: + 33 1 53 58 54 00

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.

Tel: +385 1 558 8297

România

Prisum Healthcare S.R.L.

Tel: +40 21 322 01 71

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o.-
podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Hizentra 200 mg/ml raztopina za subkutano injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi humani polispecifični imunoglobulin (s.c.Ig = subkutani imunoglobulin)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hizentra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra
3. Kako uporabljati zdravilo Hizentra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hizentra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hizentra in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra spada v skupino zdravil, ki se imenujejo humani polispecifični imunoglobulini. Imunoglobulini so poznani tudi kot protitelesa in so krvne beljakovine, ki pomagajo telesu pri boju proti okužbam.

Kako deluje zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra vsebuje imunoglobuline, pripravljene iz krvi zdravih ljudi. Imunoglobuline proizvaja imunski sistem pri človeku. Vašemu telesu pomagajo pri boju proti okužbam, ki jih povzročijo bakterije in virusi, ter pri ohranjanju ravnovesja v imunskem sistemu (tako imenovana imunomodulacija). Zdravilo učinkuje na povsem enak način kot imunoglobulini, ki so naravno prisotni v vaši krvi.

Za kaj uporabljamo zdravilo Hizentra

Nadomestno zdravljenje

Zdravilo Hizentra se uporablja za dvig nenormalno nizke ravni imunoglobulina v vaši krvi na normalne ravni (nadomestno zdravljenje). Zdravilo se uporablja pri odraslih in otrocih (0-18 let) v naslednjih primerih:

1. Zdravljenje bolnikov, ki so rojeni z zmanjšano sposobnostjo ali nesposobnostjo proizvodnje imunoglobulinov (primarna imunska pomanjkljivost). To vključuje bolezni, kot so:
 - nizke ravni imunoglobulinov (hipogamaglobulinemija) ali odsotnost imunoglobulinov (agamaglobulinemija) v krvi
 - kombinacija nizkih ravni imunoglobulinov, pogostih okužb in nezmožnosti za proizvodnjo zadostne količine protiteles po cepljenju (splošna spremenljiva imunska pomanjkljivost)
 - kombinacija nizkih ravni ali odsotnosti imunoglobulinov in odsotnost ali nedelovanje imunskih celic (huda kombinirana imunska pomanjkljivost)
 - pomanjkanje nekaterih podrazredov imunoglobulina G, kar povzroča ponavljajoče se okužbe.

2. Zdravljenje bolnikov z nizkimi ali disfunkcionalnimi vrednostmi imunoglobulinov v pridobljenih pogojih (sekundarna imunska pomanjkljivost), ki imajo hude ali ponavljajoče se okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema zaradi drugih stanj ali zdravljenja.

Imunomodulacija pri bolnikih s CIPD

Zdravilo Hizentra se uporablja tudi pri bolnikih s kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo (CIPD), obliko avtoimunske bolezni. Za CIPD je značilno kronično vnetje perifernih živcev, ki povzroča mišično oslabelost in /ali odrevenelost, povečini v nogah in rokah. Domnevajo, da telesni obrambni sistem poudari takšno vnetje, imunoglobulini, prisotni v zdravilu Hizentra, pa pomagajo varovati živce pred napadom (imunomodulacijsko zdravljenje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra

NE infundirajte zdravila Hizentra:

- ▶ če ste alergični na humane imunoglobuline, polisorbit 80 ali L-prolin.
 - ➔ Pred zdravljenjem zdravniku ali zdravstvenemu delavcu povejte, če ste imeli v preteklosti preobčutljivost na katero od teh sestavin.
- ▶ če imate hiperprolinemijo (genska bolezen, ki povzroča visoke ravni aminokisline prolina v krvi).
- ▶ v krvno žilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

➔ Pred začetkom uporabe zdravila Hizentra se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Morda ste alergični (preobčutljivi) na imunoglobuline, ne da to veste. Vendar pa so prave alergijske reakcije redke. Pojavijo se lahko celo, če ste humane imunoglobuline že prejeli in ste jih dobro prenašali. To se lahko zgodi zlasti, če nimate dovolj imunoglobulina tipa A (IgA) v svoji krvi (pomanjkanje IgA).

➔ Pred zdravljenjem zdravniku ali zdravstvenemu delavcu povejte, če imate pomanjkanje imunoglobulina vrste A (IgA). Zdravilo Hizentra vsebuje ostanke protiteles IgA, ki lahko povzročijo alergijsko reakcijo.

V teh redkih primerih se lahko pojavijo alergijske reakcije kot sta nenadni padec krvnega tlaka ali šok (glejte tudi poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

➔ Če med infundiranjem zdravila Hizentra opazite take znake, takoj prenehajte z infundiranjem in se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

➔ Zdravniku povejte, če imate bolezni srca ali ožilja ali krvne strdke v anamnezi, zgoščeno kri ali če ste dlje časa nepokretni. Ti dejavniki lahko povečajo vaše tveganje krvnih strdkov po uporabi zdravila Hizentra. Zdravniku povejte tudi, katera zdravila uporabljate, saj lahko nekatera zdravila, kot tista, ki vsebujejo hormon estrogen (na primer kontracepcijske tabletki), povečajo vaše tveganje za nastanek krvnih strdkov. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če po uporabi zdravila Hizentra opazite znake ali simptome, kot so kratka sapa, bolečine v prsnem košu, boleči ali otekli sklepi, šibkost ali omrtvelost po eni strani telesa.

➔ Takoj se posvetujte z zdravnikom, če po uporabi zdravila Hizentra opazite naslednje znake ali simptome: hud glavobol, tog vrat, dremavost, zvišala telesna temperatura, fotofobija, siljenje na bruhanje in bruhanje. Zdravnik se bo odločil, ali so potrebni dodatni testi, in ali naj nadaljujete s prejetjem zdravila Hizentra.

Zdravstveni delavec se bo izognil morebitnim zapletom tako, da zagotovi:

- ▶ da niste občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin.
Zdravilo je treba najprej infundirati počasi. Upoštevati je treba priporočeno hitrost infundiranja v poglavju 3 »Kako uporabljati zdravilo Hizentra«.
- ▶ da vas skrbno spremljajo, če se med infundiranjem pojavi katerikoli simptom, še zlasti, če:
 - prvič prejemate humani polispecifični imunoglobulin

- ste se pred tem zdravili z drugim zdravilom
 - je od zadnjega infundiranja poteklo dlje časa (več kot osem tednov).
- V teh primerih vas morajo spremljati med prvim infundiranjem in še eno uro po njem. Če zgoraj navedeno za vas ne velja, se priporoča, da vas opazujejo vsaj 20 minut po prejemu zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Hizentra

- ➔ Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- ➔ Drugih zdravil ne smete mešati z zdravilom Hizentra.
- ➔ Pred cepljenjem zdravnika, ki vas bo cepil, obvestite o zdravljenju z zdravilom Hizentra. Zdravilo Hizentra lahko zmanjša učinkovitost nekaterih cepiv z živimi virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam. Zato boste morda morali po prejemu tega zdravila cepljenje z živimi oslavljenimi virusi odložiti za vsaj tri mesece. Pri ošpicah lahko zmanjšana učinkovitost cepiva traja do 1 leta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- ➔ Če ste noseči, načrtujete nosečnost ali dojite, o tem obvestite zdravnika ali zdravstvenega delavca. Zdravnik se bo odločil, ali lahko prejimate zdravilo Hizentra med nosečnostjo ali dojenjem.

Zdravilo Hizentra ni bilo klinično preizkušeno pri nosečnicah. Vendar so zdravila, ki vsebujejo imunoglobuline, že leta v uporabi pri nosečnicah ali doječih materah in niso opazili nobenih škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali dojenčka.

Če dojite in prejimate zdravilo Hizentra, je mogoče imunoglobuline najti tudi v materinem mleku. Zato je vaš dojenček morda zaščiten pred določenimi okužbami.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih se lahko med zdravljenjem z zdravilom Hizentra pojavijo neželeni učinki, kot so omotičnost ali siljenje na bruhanje, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se to zgodi, ne smete voziti ali upravljati s stroji, dokler ti učinki ne izzvenijo.

Zdravilo Hizentra vsebuje prolin.

Ne smete ga uporabljati, če imate hiperprolinemijo (glejte tudi poglavje 2 „Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra“). Zdravniku to pred zdravljenjem povejte.

Ostale pomembne informacije o zdravilu Hizentra

Krvne preiskave

Po prejemu zdravila Hizentra so lahko rezultati nekaterih krvnih (seroloških) preiskav za določen čas slabši.

- ➔ Pred vsako krvno preiskavo zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Hizentra.

Informacije o snoveh, iz katerih je narejeno zdravilo Hizentra

Zdravilo Hizentra je narejeno iz humane krvne plazme (tekočega dela krvi). Kadar se zdravila izdelujejo iz humane krvi ali plazme, je treba uvesti nekatere ukrepe za preprečevanje okužb oziroma njihovega prenosa na bolnike. Mednje spadajo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, da se zagotovi izključitev tveganj za prenos okužb in
- testiranje prisotnosti virusov/okužb v vsaki darovani in zbrani plazmi.

Izdelovalci teh zdravil vključijo tudi korake pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko deaktivirajo ali odstranijo viruse. Kljub tem ukrepom pri zdravljenju, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To velja tudi za katere koli neznane ali nove viruse ali druge vrste okužb.

Ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV, virus, ki povzroča AIDS), virusa hepatitisa B in C (vnetje jeter) ter proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19.

- ➔ Priporočamo, da se ob vsaki uporabi zdravila Hizentra zapišeta ime in številka serije zdravila, s čimer vodimo evidenco uporabljenih serij zdravila (glejte poglavje 3 »Kako uporabljati zdravilo Hizentra«).

Zdravilo Hizentra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo/injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Hizentra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerjanje

Zdravnik bo izračunal pravilen odmerek za vas, pri tem pa bo upošteval vašo telesno maso in odziv na zdravljenje.

Ne spreminjajte odmerka ali intervala odmerjanja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če menite, da bi morali zdravilo Hizentra prejemati pogosteje ali redkeje, se pogovorite z zdravnikom.

Če mislite, da ste izpustili odmerek, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Nadomestno zdravljenje

Zdravnik bo določil, ali potrebujete začetni odmerek (za odrasle in otroke) vsaj 1 do 2,5 ml/kg telesne mase, porazdeljen na več dni. Potem se lahko uporabljajo vzdrževalni odmerki v ponavljajočih intervalih, od vsakodnevnega do enkrat v dveh tednih, da se doseže kumulativni mesečni odmerek približno od 2 do 4 ml/kg telesne mase. Zdravstveni delavec lahko prilagodi odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Imunomodulacija

Zdravnik bo uvedel zdravljenje z zdravilom Hizentra 1 teden po vaši zadnji intravenski infuziji imunoglobulinov z dajanjem pod kožo (subkutano), s tedenskim odmerkom 1,0 do 2,0 ml/kg telesne mase. Zdravnik bo določil, kakšen bo vaš tedenski odmerek zdravila Hizentra. Tedenski vzdrževalni odmerki se lahko razdelijo na manjše odmerke in se lahko dajejo tekom tedna tako pogosto, kot je potrebno. Za odmerjanje na vsaka dva tedna bo vaš zdravnik podvojil tedenski odmerek zdravila Hizentra. Zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje.

Način in pot uporabe

Zdravljenje na domu uvede zdravstveni delavec z izkušnjami pri zdravljenju imunske pomanjkljivosti/CIDP s s.c.Ig in usposabljanju bolnikov za zdravljenje na domu.

Poučeni in usposobljeni boste za:

- aseptične tehnike infundiranja,
- vodenje dnevnika zdravljenja in
- ukrepe v primeru resnih neželenih učinkov.

Mesta infundiranja

- Zdravilo Hizentra dajajte samo pod kožo.
- Zdravilo Hizentra lahko infundirate na mestih, kot so trebuh, stegna, nadlaket in stranski del kolka. Če se dajejo veliki odmerki (> 50 ml), jih poskušajte dati na več mestih.
- Hkrati se lahko uporabi neomejeno število mest injiciranja. Mesta injiciranja morajo biti medsebojno oddaljena vsaj 5 cm.
- V primeru, da boste uporabljali tehniko infundiranja s pripomočkom za infundiranje (npr. z infuzijsko črpalko), lahko hkrati uporabite več kot eno napravo za infundiranje.
- V primeru, da boste uporabljali tehniko infundiranja z ročnim potiskanjem z injekcijsko brizgo, smete uporabiti samo eno mesto infundiranja na eno injekcijsko brizgo. Če morate aplicirati

- Količina zdravila, infundirana v določeno mesto, se lahko razlikuje.

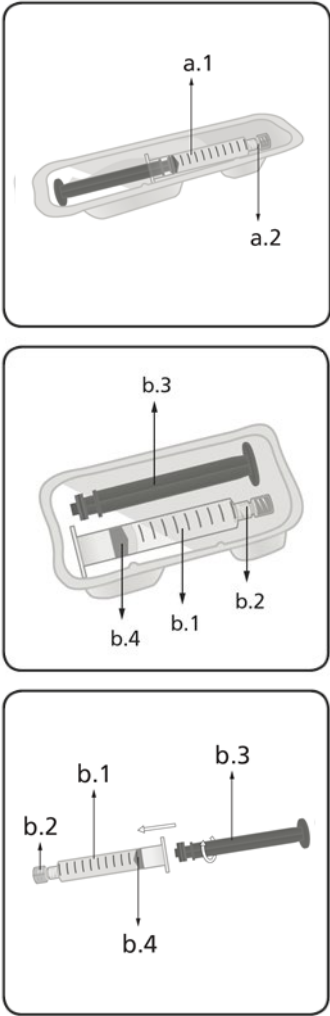
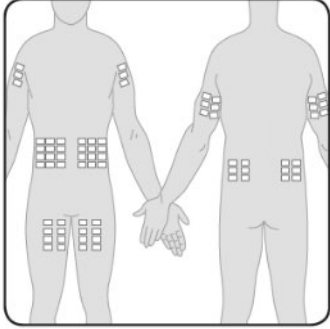
Zdravnik bo določil za vas najprimernejšo tehniko in hitrost infundiranja, pri čemer bo upošteval vaš individualni odmerek, pogostnost odmerjanja in prenosljivost zdravila

Priporočena začetna hitrost infundiranja je do 20 ml/uro/mesto. Če dobro prenašate infundiranje, se lahko hitrost postopoma poveča na 35 ml/uro/mesto za naslednji dve infundiranji. Po tem lahko hitrost infundiranja povečate glede na to, kako prenašate infundiranje.

Priporočena začetna hitrost infundiranja je do 0,5 ml/min/mesto (30 ml/uro/mesto). Če dobro prenašate infundiranje, se lahko hitrost poveča na 2,0 ml/min/mesto (120 ml/uro/mesto) za naslednji dve infundiranji. Po tem lahko hitrost infundiranja še povečate glede na to, kako prenašate infundiranje.

Pri apliciranju zdravila Hizentra upoštevajte spodnja navodila in uporabite aseptično tehniko.	
1	Očistite delovno površino Z antiseptičnim robčkom temeljito očistite mizo ali drugo ravno površino.
2	Pripravite vse pripomočke Položite zdravilo Hizentra ter druge pripomočke in opremo, potrebne za infundiranje, na čisto, ravno površino.
3	Temeljito si umijte in osušite roke
4	Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu Pred dajanjem zdravila Hizentra s prostim očesom preglejte, da raztopina ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Preverite tudi datum izteka roka uporabnosti. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo delce. Ne uporabljajte raztopin, ki so bile zamrznjene. Uporabite raztopino, ki ima sobno ali telesno temperaturo. Po odprtju pretisnega omota z napolnjeno injekcijsko brizgo je treba raztopino uporabiti takoj. Zavojček, ki absorbira kisik (nahaja se pod injekcijsko brizgo), zavržite.



5	Priprava zdravila Hizentra za infundiranje 5 ml, 10 ml, 20 ml in 50 ml napolnjene injekcijske brizge so pripravljene za takojšnjo uporabo. 5 ml in 10 ml napolnjene injekcijske brizge (a.1) so v celoti sestavljene. Pri 20 ml in 50 ml napolnjeni injekcijski brizgi (b.1) pred uporabo privijte bat (b.3) na zamašek napolnjene injekcijske brizge z notranjim navojem (b.4). Vse napolnjene injekcijske brizge imajo standarden luer lock nastavek (a.2 in b.2) z navojem na konici brizge, ki zagotavlja dobro tesnjenje. Če uporabljate infuzijsko črpalko, lahko napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Hizentra namestite neposredno na črpalko na brizgo, če velikost brizge ustreza zahtevam črpalke. Če je mogoče napolnjeno injekcijsko brizgo namestiti neposredno na črpalko, nadaljujete s korakom 6. Če velikost napolnjene injekcijske brizge zdravila Hizentra ne ustreza zahtevam črpalke, lahko vsebino napolnjene injekcijske brizge prenesete v drugo brizgo takšne velikosti, ki je specifična za črpalko.	
6	Pripravite infuzijski komplet cevke Na brizgo namestite cevko za dajanje zdravila ali komplet injekcijske igle. Iz cevke odstranite ves preostali zrak.	
7	Pripravite mesto(a) infundiranja Izberite mesto(a) infundiranja – Število in položaj mest infundiranja sta odvisna od količine celokupnega odmerka. Posamezna mesta infundiranja morajo biti med seboj oddaljena najmanj 5 cm. Istočasno lahko uporabljate poljubno število mest infundiranja. Očistite mesto(a) infundiranja z antiseptično raztopino za kožo in počakajte, da se koža posuši, preden nadaljujete.	

8	Vbodite iglo Z dvema prstoma oblikujte kožno gubo in vbodite iglo v podkožno tkivo. Pritrdite iglo na kožo – Po potrebi uporabite gazo in lepilni trak ali prozorni obliž, da se igla ne premakne.	
9	Infundirajte zdravilo Hizentra Začnite z infundiranjem. Če uporabljate infuzijsko črpalko, upoštevajte navodila izdelovalca.	
10	Zabeležite infuzijo V dnevnik zdravljenja zabeležite naslednje podatke: • datum infundiranja, • številko serije zdravila in • količino infundiranega zdravila, hitrost pretoka, število in položaj mest infundiranja.	
11	Pospravite Neuporabljeno zdravilo in vse uporabljene pripomočke za dajanje zdravila skupaj z zavojčkom, ki absorbira kisik, po apliciranju zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.	

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hizentra, kot bi smeli

Če mislite, da ste uporabili preveč zdravila Hizentra, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hizentra

Če mislite, da ste izpustili odmerek, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- ▶ V posamičnih primerih ste lahko alergični (preobčutljivi) na imunoglobuline, pri čemer se lahko pojavijo alergijske reakcije, kot je nenadno znižanje krvnega tlaka ali šok (počutite se lahko na primer omotično, vrtoglavo, čutite omedlevico, ko stojite, imate hladne roke in noge, čutite nenormalni srčni utrip ali bolečino v prsih ali imate zamegljen vid).
 - ▶ V posamičnih primerih se lahko pojavijo boleče in/ali otekle roke ali noge s toploto na prizadetem predelu, obarvanje rok ali nog, nerazložena zasoplost, bolečine v prsnem košu ali nelagodje, ki se z globokim dihanjem slabša, nerazložen hiter utrip, omrtvelost ali šibkost po eni strani telesa, nenadna zmedenost ali težave pri govorjenju ali razumevanju so lahko znak krvnega strdka.
 - ▶ V posamičnih primerih se lahko pojavi hud glavobol s siljenjem na bruhanje, bruhanje, tog vrat, zvišana telesna temperatura in občutljivost na svetlobo, kar so lahko znaki AMS (sindrom aseptičnega meningitisa). To je začasno in reverzibilno neinfekcijsko vnetje zaščitnih membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo.
- ➔ Če med infundiranjem zdravila Hizentra opazite take znake, takoj prenehajte z infundiranjem in pojdite v najbližjo bolnišnico.

Glejte tudi poglavje 2 tega navodila o tveganju alergijskih reakcij, krvnih strdkih in AMS.

Neželeni učinki, ki so bili opaženi v kontroliranih kliničnih študijah, so predstavljeni po padajoči pogostnosti. Neželeni učinki, ki so bili opaženi po prihodu zdravila na trg, so neznane pogostnosti:

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- izpuščaj
- reakcije na mestu infundiranja

Spodaj navedeni neželeni učinki so **pogosti** (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov):

- omotica
- migrena
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- driska
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- srbenje (pruritus)
- izpuščaji (koprivnica)
- bolečina povezana z mišicami in kostmi (mišično-skeletna bolečina)
- bolečina v sklepu (artralgija)
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost, vključno s splošnim slabim počutjem
- bolečine v prsnem košu
- simptomi podobni gripi
- bolečine

Spodaj navedeni neželeni učinki so **občasni** (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov):

- preobčutljivost
- nehotni tresoči gibi v enem ali več delih telesa (tremor, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo)
- hiter srčni utrip (tahikardija)
- vročinski oblivi
- mišični krči
- mišična šibkost
- mrzlica, vključno z znižano telesno temperaturo
- nenormalni rezultati krvnih preiskav lahko kažejo na oslABLJENO delovanje jeter in ledvic

V posamičnih primerih se lahko pojavi razjeda na mestu infundiranja ali pekoč občutek.

➔ Morebitne neželene učinke lahko zmanjšate, če zdravilo Hizentra infundirate počasi.

Podobni neželeni učinki se lahko pojavijo celo, če ste že prejeli humane imunoglobuline in jih dobro prenašali.

Glejte tudi poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hizentra« za dodatne podrobnosti o okoliščinah, ki lahko povečujejo tveganje neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hizentra

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in nalepki na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP.
- Zdravilo Hizentra morate po odprtju napolnjene injekcijske brizge v pretisnem omotu uporabiti/infundirati takoj, ko je mogoče. Zdravila Hizentra ne uporabljajte, če je pretisni omot na napolnjeni brizgi odprt ali poškodovan.
- Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hizentra

- **Učinkovina** je humani polispecifični imunoglobulin. En mililiter vsebuje 200 mg humanega polispecifičnega imunoglobulina, od katerih je vsaj 98 % imunoglobulina tipa G (IgG)
Približni odstotek podrazredov IgG je naslednji:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Zdravilo vsebuje sledove IgA (ne več kot 50 mikrogramov/ml).
- **Druge sestavine zdravila** (pomožne snovi) so L-prolin, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Hizentra in vsebina pakiranja

Zdravilo Hizentra je raztopina za subkutano injiciranje (200 mg/ml). Barva lahko variira od blede rumene do svetlo rjave.

Zdravilo Hizentra je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah po 5, 10, 20 ali 50 ml. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je pakirana v pretisni omot z zavojčkom, ki absorbira kisik, za zaščito pred spremembo barve. Zavojček, ki absorbira kisik, zavržite.

Zdravilo Hizentra je na voljo tudi v vialah po 5, 10, 20 ali 50 ml.

Vsebina pakiranja

Pakiranje po 1 (za 5, 10, 20, 50 ml), 10 (za 5, 10, 20 ml) ali 20 (za 10, 20 ml) napolnjenih injekcijskih brizg.

Zdravilo Hizentra je na voljo tudi v pakiranju po 1, 10 ali 20 vial.

Prosimo upoštevajte, da alkoholni zloženci, igle in druga oprema ali pripomočki niso priloženi pakiranju zdravila.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D - 35041 Marburg

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 61 907584810

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 1 558 8297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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 1040

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 Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o.-
podružnica v Sloveniji
Tel.: +386 41 42 0002

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 6 7450497

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.
