



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-1110-001014-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001014-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HIZENTRA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCION SUBCUTÁNEA, autorizado por el certificado N° 56.891.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 402 a 403 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada HIZENTRA, forma farmacéutica:

SOLUCIÓN PARA INYECCION SUBCUTÁNEA, autorizado por el Certificado N° 56.891.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2018-06380343-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF2018-06380300-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-06380235-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001014-17-7

PROYECTO DE RÓTULO Y ETIQUETA



Hizentra®
Inmunoglobulina Humana Normal

Venta Bajo receta

Industria Suiza

Contenido: Frasco ampolla

Solución Inyectable (20%)

Composición

1 ml de solución contiene:

200 mg de proteína plasmática humana con un contenido mínimo de Inmunoglobulina G (IgG) de 98%.

Distribución de las subclases de IgG (valores medios): IgG1 68%, IgG2 27%, IgG3 3%, IgG4 2%. El contenido máximo de IgA es 50 ug/ml.

Excipientes:

L-prolina, Polisorbato 80, Agua para inyectables.

Para uso exclusivo por vía subcutánea

Leer el prospecto adjunto antes de la aplicación.

No almacenar a temperaturas superiores a los 25°C. No congelar. Conservar el frasco en el estuche original para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Lote:.....

Vto:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por:

CSL BEHRING AG

Berna

Suiza

Importado por:

CSL BEHRING S.A.

Director Técnica: María Silvana Lazzari, Farmacéutica

Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos, Pcia. de Buenos Aires.


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A.

44



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1110-1014-17-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.



PROYECTO DE PROSPECTO
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Hizentra®
Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica

Solución para inyección subcutánea

Industria Suiza

Venta bajo receta

Composición

Principio activo:

1 ml contiene: 200 mg de proteína plasmática humana, de la cual por lo menos 98% es inmunoglobulina tipo G, IgG (20% solución).

El porcentaje aproximado de las subclases IgG es el siguiente: IgG₁ 68%, IgG₂ 27%, IgG₃ 3%, IgG₄ 2%.

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

Excipientes:

L-prolina, Polisorbato 80, agua para inyección c.s.p 1 ml

Excipientes con efecto conocido:

L-prolina aproximadamente 210 a 290mmol/l

Polisorbato 80 aproximadamente 8 a 30mg/l

Acción Terapéutica

Código ATC: J06BA01

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas, humana normal para administración extravascular.

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott-Aldrich
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes

nv


MARÍA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



Terapia de reemplazo en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora

Hizentra está indicado para el tratamiento de pacientes con Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la discapacidad neuromuscular y el deterioro.

Características farmacológicas-Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

La inmunoglobulina humana contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos.

Hizentra contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Generalmente, se prepara a partir de una mezcla de plasmas de no menos de 1.000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo.

Mecanismo de acción

Las dosis adecuadas de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los rangos normales y por lo tanto ayuda a prevenir las infecciones en la inmunodeficiencia.

El mecanismo de acción en CIDP no es totalmente conocido pero podría incluir efectos inmunomoduladores.

Efectos farmacodinámicos

Inmunodeficiencia primaria (PID)

La seguridad y la eficacia de Hizentra en pacientes con PID se han evaluado en 4 estudios prospectivos abiertos, de un único grupo de tratamiento y estudios multicéntricos en Europa y Estados Unidos.

En el estudio fundamental europeo, un total de 51 sujetos con PID de entre 3 y 60 años de edad fueron tratados con Hizentra durante hasta 41 semanas. La dosis media administrada cada semana fue de 119 mg/kg pc. Por lo tanto, se lograron niveles mínimos de IgG sostenidos con concentraciones medias de 7,99 - 8,25 g/l durante todo el periodo de tratamiento. Los sujetos recibieron en total 1831 infusiones semanales de Hizentra. En el estudio de extensión posterior, un total de 40 pacientes tratados previamente en el estudio fundamental (edad de 4 a 52 años) fueron enrolados y tratados hasta 46 meses bajo la misma dosificación. Los pacientes recibieron un total de 5405 infusiones semanales de Hizentra.

Durante todo el período de tratamiento, se alcanzaron niveles mínimos constantes de IgG con concentraciones promedio de 7,5 a 8,5 g/l,

MV

MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



confirmando los resultados del estudio fundamental. La tasa de infecciones bacterianas graves agudas (aSBI) fue de 0,0478 por paciente y año, con un intervalo de confianza superior (IC) del 99% de 0,1252.

En el estudio de los Estados Unidos, un total de 49 sujetos con PID de edades entre 5 y 72 años fueron tratados con Hizentra durante un período de hasta 15 meses. La dosis media administrada cada semana fue de 228 mg/kg pc. Por lo tanto, se lograron niveles mínimos de IgG sostenidos con una concentración media de 12,53 g/l durante todo el período de tratamiento. Los sujetos recibieron en total 2264 infusiones semanales de Hizentra.

En el estudio de extensión posterior de EE.UU., un total de 21 pacientes tratados previamente (de 5 a 69 años) fueron enrolados y tratados hasta 87 semanas con la misma dosificación. Los pacientes recibieron un total de 1735 infusiones semanales de Hizentra.

Durante todo el período de tratamiento, se alcanzaron niveles mínimos constantes de IgG con concentraciones medias de 11,71 a 12,76 g/l (promedio general 11,98 g/l), confirmando los resultados del estudio fundamental. En ninguno de los pacientes tratados se observaron niveles mínimos por debajo de 5 g/l durante el tratamiento. La tasa aSBI fue de 0,06 por paciente y año, con un intervalo de confianza superior al 99% de 0,257.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Se ha evaluado la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad de Hizentra en pacientes con CIDP en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos de fase 3 PATH [Polineuropatía y Tratamiento con Hizentra]. 172 sujetos previamente tratados con Ig IV fueron aleatorizados a los grupos de 0,2 g/kg pc por semana de Hizentra, 0,4 g/kg pc por semana de Hizentra o placebo, y se siguieron durante las 24 semanas subsiguientes. La duración media de la exposición fue de 118,9 días en el grupo de Hizentra 0,2 g/kg pc y 129 días en de 0,4 g/kg pc (exposición máxima hasta 167 y 166 días en cada grupo, respectivamente). Los sujetos generalmente usaron 4 sitios de infusión en paralelo (hasta 8 sitios en paralelo). En total, 57 sujetos recibieron 1514 infusiones en el grupo de placebo, 57 sujetos recibieron 2007 infusiones en el grupo de 0,2 g/kg pc de Hizentra y 58 sujetos recibieron 2218 infusiones en el grupo de Hizentra 0,4 g/kg pc (en total 5739 infusiones).

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el porcentaje de sujetos que tuvieron una recaída de la CIDP (definida como un aumento ≥ 1 punto en la puntuación ajustada de la Causa y Tratamiento de la Neuropatía Inflamatoria [INCAT] comparada con la línea basal) o que se retiraron por cualquier otra razón en el período de tratamiento de Hizentra.

Ambas dosis de Hizentra demostraron superioridad sobre el placebo para el criterio de valoración primario. Un porcentaje estadísticamente significativo más bajo de los sujetos tratados con Hizentra, 32,8% para 0,4 g/kg pc y 38,6% para 0,2 g/kg pc, presentó recaída de la CIDP o se retiró por otras razones en comparación con 63,2% de los sujetos tratados con placebo (p

MV

MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

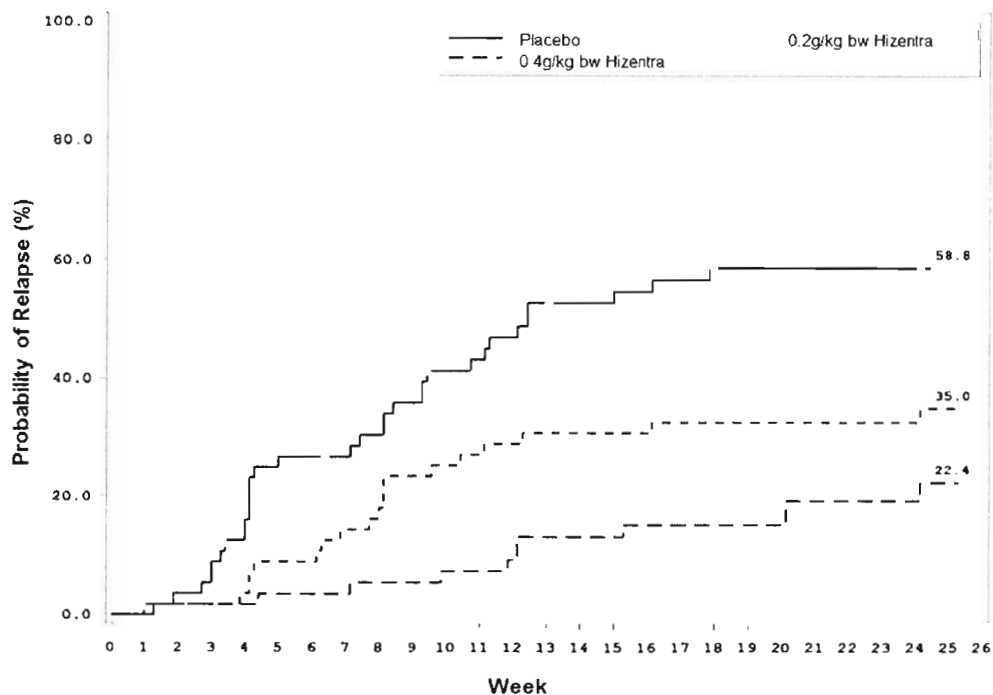


<0,001 o $p = 0,007$, respectivamente). Cuando sólo se consideró la recaída, las tasas de recaída de la CIDP fueron de 19,0% para 0,4 g/kg pc de Hizentra y 33,3% para 0,2 g/kg pc de Hizentra en comparación con 56,1% para el placebo ($p < 0,001$ o $p = 0,012$, respectivamente). En consecuencia, durante el periodo de tratamiento hasta 24 semanas Hizentra evitó recaídas en el 81% y el 67% de los sujetos de los grupos de 0,4 g/kg pc y 0,2 g/kg pc respectivamente, mientras que en el grupo placebo el 44% de los sujetos permaneció libre de recaídas.

Se evaluó el tiempo transcurrido hasta la recaída de la CIDP (Figura 1), y las probabilidades correspondientes de recaída de la CIDP en base a las estimaciones de Kaplan-Meier fueron: placebo, 58,8%; 0,2/kg pc Hizentra, 35,0%; y 0,4 g/kg pc Hizentra, 22,4%. Los índices de riesgo (IC del 95%) para la dosis más baja y la dosis más alta en comparación con el placebo fueron 0,48 (0,27; 0,85) y 0,25 (0,12; 0,49), respectivamente.

La diferencia observada entre los grupos de 0,2 g/kg pc y 0,4 g/kg pc de Hizentra no alcanzó significación estadística.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída de CIDP



En las puntuaciones de eficacia (puntuación INCAT, fuerza media de agarre y puntuación sumatoria del Medical Research Council), los sujetos en ambos grupos de dosis de Hizentra se mantuvieron estables mientras que los sujetos del grupo placebo se deterioraron. Los sujetos en el grupo de dosis alta de Hizentra se mantuvieron estables en la puntuación de percentil de la escala de discapacidad global construida por Rasch (R-ODS). Los sujetos en ambos grupos de dosis de Hizentra se mantuvieron estables en los parámetros electrofisiológicos.

MV

[Handwritten Signature]
MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A



Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Hizentra en los grupos etarios pediátricos de 2 a 16. Hizentra se evaluó en 10 sujetos pediátricos con PID (3 niños y 7 adolescentes) en el estudio realizado en los EE.UU. y en 23 sujetos pediátricos con PID (18 niños y 5 adolescentes) en Europa. No hubo diferencias en los perfiles de farmacocinética, seguridad y eficacia en comparación con sujetos adultos. No se necesitaron dosis específicas de pediatría para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero. No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre el estudio de adultos y el estudio de pacientes pediátricos.

Población geriátrica

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o eficacia entre sujetos > 65 años y sujetos de 18 a 65 años de edad. De los 172 pacientes con CIDP evaluados en el estudio PATH, 34 sujetos tratados con Hizentra tenían más de 65 años de edad.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea de Hizentra, se alcanzan niveles máximos en suero después de aproximadamente 2 días a 3 días. Las concentraciones séricas de IgG sérica total, subclases de IgG e IgG específicas son estables a lo largo del intervalo de dosificación.

Eliminación

Las IgG y los complejos de IgG se metabolizan en células del sistema reticuloendotelial.

Inmunodeficiencia primaria (PID)

En un estudio clínico con Hizentra (n = 46), los sujetos alcanzaron niveles mínimos sostenidos (mediana de 8,1 g/l) a lo largo de un período de 29 semanas al recibir dosis semanales medias de 0,06 a 0,24 g/kg pc. Las simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales sugieren que se logra una exposición a IgG comparable (C_{max}, AUC_{0-14days}, C_{min}, 14 días) cuando se administra la dosis doble semanal de Hizentra cada dos semanas. Estas simulaciones sugieren además que se alcanza una exposición a IgG comparable cuando la dosis de mantenimiento semanal de Hizentra se divide en varias dosis (por ejemplo, 2 veces por semana, 3 veces por semana, 5 veces por semana o diariamente).

Si se omiten 2 a 3 dosis diarias a una dosificación diaria continua, esto resulta en las simulaciones en una disminución mediana del nivel de IgG en suero de aproximadamente $\leq 4\%$ en comparación con la dosificación diaria

MU


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



consistente. Mediante la administración posterior de las dosis omitidas en el primer día además de la dosis diaria, cuando se reanuda la dosificación diaria, el perfil de concentración mediano se recupera en 2 a 3 días. Sin embargo, si las dosis omitidas no son reemplazadas cuando se reanuda la dosificación, los niveles mínimos de IgG en el estado de equilibrio pueden lograrse por primera vez después de un tiempo de tratamiento de hasta 5 a 6 semanas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

En el estudio PATH, los sujetos (n = 172) alcanzaron niveles mínimos sostenidos durante un período de 24 semanas al recibir dosis semanales de 0,2 g/kg pc y 0,4 g/kg pc, respectivamente. La concentración media mínima de IgG (SD) después de 24 semanas de tratamiento con Hizentra en el grupo de 0,4 g/kg pc fue 20,6 (3,24) g/l y 15,4 (3,06) g/l en el grupo de 0,2 g/kg pc. Simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales en el estudio PATH sugieren que se alcanza una exposición a IgG comparable (Cmax, AUC0-14days, Cmin, 14 días) cuando se administra la dosis doble semanal de Hizentra cada dos semanas en los sujetos de CIDP. Estas simulaciones sugieren además que una exposición a IgG comparable se alcanza correspondientemente cuando la dosis de mantenimiento semanal de Hizentra se divide en varias dosis más frecuentes (2 a 7 veces por semana) en la población de pacientes con CIDP.

Población pediátrica

No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes adultos y pediátricos.

Seguridad preclínica

Las IgG son un constituyente normal del cuerpo humano. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial. Se ha evaluado la seguridad de Hizentra en varios estudios preclínicos, con especial referencia al excipiente L-prolina. Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos en base a la farmacología de seguridad y estudios de toxicidad.

Posología y forma de administración


Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo

Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal (pc). Puede ser necesario dividir esto en varios días. Después de que se han alcanzado niveles de IgG en el estado de equilibrio de al menos 5 a 6 g/l, las dosis de mantenimiento se dividen en dosis más pequeñas y se administran a intervalos repetidos. La dosis mensual acumulada a alcanzar se encuentra en el orden de 0,4 a 0,8 g/kg

MU


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A



(2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Para los pacientes que rotan del tratamiento intravenoso la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Puede ser necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica y de los niveles séricos mínimos de IgG.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP

La terapia con Hizentra se inicia una semana después de la última infusión de Ig IV. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg pc por semana. La dosis semanal se puede dividir en dosis más pequeñas y administrarse por el número deseado de veces por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplicar la dosis semanal de Hizentra.

Puede ser necesario adaptar la dosis para lograr la respuesta clínica deseada. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Dado que la posología está dada por el peso corporal y ajustada al resultado clínico de las condiciones antes mencionadas, el régimen de dosificación es el mismo en la población pediátrica que en los adultos.

Hizentra se evaluó en 2 estudios clínicos en 33 sujetos pediátricos con PID, en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años. No se necesitaron dosis específicas pediátricas para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos con CIDP menores de 18 años.

Población geriátrica

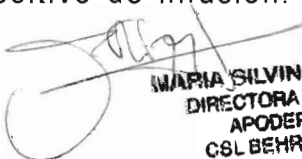
Dado que la dosis está dada por el peso corporal y ajustada al resultado clínico de las condiciones antes mencionadas, la dosis en la población geriátrica no se considera diferente de la de los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Forma de administración

Hizentra debe administrarse solamente por vía subcutánea.

Hizentra puede inyectarse en sitios tales como el abdomen, el muslo, brazo y la cadera lateral (ver figura 2). En caso que se administren dosis altas (>50 ml), se recomienda la administración en múltiples sitios. No hay límite para el número de sitios de infusión administrados en paralelo. Se puede utilizar simultáneamente más de un dispositivo de infusión. El volumen de producto

MV


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

infundido en un sitio particular puede variar. Los sitios de infusión deben estar separados por lo menos por 5 cm.

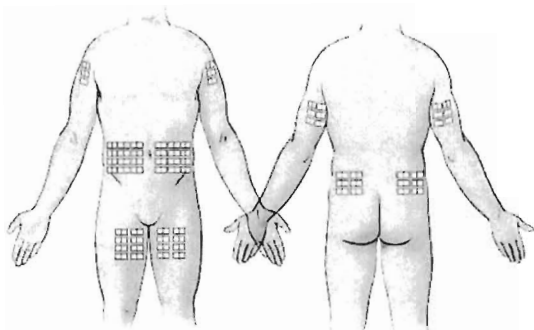


Figura 2: Posibles sitios de inyección para Hizentra.

La perfusión subcutánea para el tratamiento a domicilio debe ser iniciada y controlada por un profesional de la salud. Se debe instruir al paciente en cuanto al uso de la bomba de perfusión, las técnicas de perfusión, cómo mantener un diario de tratamiento, y la identificación de reacciones adversas graves y medidas a tomar en caso que se produzcan tales reacciones.

Velocidad de perfusión

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente y no debe exceder 20 ml/hora/sitio. La velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora/sitio en caso de buena tolerancia.

Para los pacientes en riesgo, administrar Hizentra a la dosis mínima y la tasa de infusión practicable. (ver Advertencias y precauciones de uso).

Contraindicaciones

Hizentra está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad sistémica grave o reacciones anafilácticas/anafilaxis al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Hizentra.

Hizentra está contraindicado en pacientes con hiperprolinemia de tipo I o II.

Precauciones y advertencias

Vía de administración

Hizentra es solamente para uso subcutáneo. Si se administrara Hizentra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Debe observarse la velocidad de perfusión recomendada en la sección "Posología/Forma de administración: *Velocidad de perfusión*". Es necesario controlar a los pacientes estrechamente durante las primeras perfusiones

MV

MARÍA SILVANA LAZZARI

 DIRECTORA TÉCNICA

 APODERADA

 CSL BEHRING S.A



supervisadas en cuanto a algún evento adverso durante el período de perfusión.

Hipersensibilidad/anafilaxis

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que han tolerado el tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal. La hipersensibilidad grave o las reacciones anafilácticas hasta el shock pueden ocurrir particularmente en pacientes con alergias conocidas a los anticuerpos anti-IgA. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos subcutáneos IgG sigue siendo la única opción, deben rotarse a Hizentra sólo bajo supervisión médica.

En caso de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas graves, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Hizentra. En caso de shock, se debe administrar un tratamiento médico estándar.

Las complicaciones potenciales a menudo pueden evitarse asegurando que los pacientes:

- no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando inicialmente el producto de forma lenta;
- se monitoreen cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante el período de infusión. En particular, los pacientes que nunca han recibido inmunoglobulina humana normal, pacientes que son rotados de un producto alternativo o cuando ha habido un intervalo largo desde la infusión previa, deben ser monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

Tromboembolismo

Se han asociado eventos tromboembólicos arteriales y venosos con el uso de IgG. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboembólicos tales como:

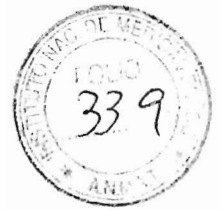
Edad avanzada, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo antecedente de aterosclerosis y/o deterioro del gasto cardíaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, períodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre.

Los pacientes deben ser informados sobre los primeros síntomas de eventos tromboembólicos como dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e hinchazón de un miembro, déficits neurológicos focales, y se les debe aconsejar que contacten inmediatamente a su profesional de la salud al inicio de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de Hizentra.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)


 MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING S.A.

MV



Se ha informado AMS con el uso de IgIV o IgSC. El síndrome generalmente comienza dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento con IgG. AMS se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presenten signos y síntomas de la AMS deben someterse a un examen neurológico exhaustivo, incluyendo estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR), para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con IgG puede dar lugar a la remisión de la AMS dentro de varios días sin secuelas.

Información sobre la seguridad respecto de los agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos farmacéuticos preparados de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, las evaluaciones de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de los pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos preparados con sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir completamente. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros patógenos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC y para virus sin envoltura VHA y parvovirus B19. La experiencia clínica existente es tranquilizadora respecto de la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos presenta una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda considerablemente que cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto farmacéutico para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto farmacéutico.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, rubéola, paperas y varicela, durante por lo menos un período de 6 semanas y hasta 3 meses. Después de la administración de este producto farmacéutico debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración con vacunas con virus vivos atenuados. En caso del sarampión, este deterioro puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, se debe comprobar la condición de los anticuerpos en pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A.

MV



El incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos previamente en la sangre después de la inyección de inmunoglobulina, puede llevar a unos resultados positivos desorientadores en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocíticos, ej, A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de los aloanticuerpos de globulos rojos (ej. prueba de Coombs).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo, lactancia

Los datos de ensayos clínicos prospectivos relacionados con el uso de inmunoglobulina humana en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, se debe administrar Hizentra con precaución en mujeres embarazadas y madres en período de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales en el transcurso del embarazo o en el feto o el recién nacido.

El tratamiento continuado de la mujer embarazada es importante para asegurar que el recién nacido nazca con una apropiada inmunidad pasiva.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

En base a la experiencia clínica con IgG se sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se presenta indicación alguna que las inmunoglobulinas afecten adversamente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Incompatibilidades

Hizentra no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos. Para la interacción con vacunas vivas atenuadas: ver sección (Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones controladas, las tasas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) observadas en los estudios clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han recolectado RAM de 7 estudios de fase III en pacientes con PID (n= 231) y un estudio de fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (N total = 346).


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

MU



Las RAM informadas en estos estudios clínicos se resumen y categorizan de acuerdo con la Clase de Órganos y Sistemas de MedDRA (SOC y el Nivel de Término Preferido). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los siguientes criterios: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). Para las RAM espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de los informes se clasifica como desconocida.

Tabla 1: Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, tasa de notificación por paciente

Clase de órgano y sistema MedDRA	Categoría de frecuencia de RAM con el término preferido MedDRA para la reacción adversa	Categoría de frecuencia de la RAM
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluyendo hiperactividad psicomotriz)	Poco frecuente
	Sensación quemante	Desconocido
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema cutáneo	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético (incluyendo artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de infusión, enfermedad gripal (incluida la nasofaringitis)	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (incluyendo malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (incluyendo hipotermia)	Frecuente
	Úlcera en el sitio de infusión	Desconocido

[Handwritten signature]
MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APCDERADA
 CSL BEHRING S.A.

[Handwritten mark]



Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Poco frecuente
------------------------	------------------------------------	----------------

Efectos de clase

No se conoce excepto por las reacciones en el sitio de infusión para IgSC.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos con Hizentra mostraron un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica

La información limitada disponible en estudios clínicos no mostró diferencias en el perfil de seguridad en pacientes ≥ 65 años de edad en relación al de pacientes más jóvenes. La experiencia post-comercialización con Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general en este grupo de edad similar al de los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

La notificación de reacciones adversas sospechosas tras la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen acerca de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas con el uso de Hizentra al área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosis

Se desconocen las consecuencias por sobredosis. En caso de sobredosis, la aparición de reacciones adversas a los medicamentos debe monitorearse estrechamente y, en caso de ser necesario, deben ofrecerse medidas de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

[Handwritten signature]
MARIA SILVINA LAZZARI
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 CSL BEHRING SA

[Handwritten initials]



Condiciones de conservación y almacenamiento

Vida útil y precauciones especiales de conservación

Hizentra puede conservarse hasta la fecha de vencimiento que figura en el estuche externo y en la etiqueta del vial a continuación de "EXP". No utilizar el producto farmacéutico después de la fecha de vencimiento (EXP).

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Mantener el vial en el estuche externo para protegerlo de la luz.

Vida útil después de abrir el envase:

Precauciones especiales de manipulación

Hizentra se presenta como una solución lista para usar en viales de uso único. Debido a que la solución no contiene conservantes, Hizentra debe administrarse lo antes posible después de abrir el vial.

El producto farmacéutico debe conservarse a temperatura ambiente y corporal antes de usar.

La solución debe ser límpida y amarillo pálido o marrón claro. No utilizar si la solución está turbia o contiene partículas.

La eliminación de producto no utilizado o el material de desecho debe realizarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación

Tamaños de los envases

5 ml (1 g), 10 ml (2 g), o 20 ml (4 g) de solución en un vial.

Se dispone de por cada tamaño de envase, multi-envases de 10 y 20 viales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.891

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina

Directora Técnica: María Silvina Lázzari. Farmacéutica.

Fecha de la última revisión

Mayo 2017

MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

MV ✓



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1110-1014-17-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Hizentra® 200mg/ml de solución para inyección subcutánea
Inmunoglobulina Humana normal IgSC (Inmunoglobulina Subcutánea)
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

- Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es Hizentra y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de usar Hizentra.
3. Cómo usar Hizentra.
4. Posibles efectos adversos.
5. Como conservar Hizentra
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES HIZENTRA Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Hizentra

Hizentra pertenece a una clase de medicamentos llamados inmunoglobulinas humanas normales. A las inmunoglobulinas, que son proteínas de la sangre, también se las conoce como anticuerpos.

Cómo actúa Hizentra

Hizentra contiene inmunoglobulinas que se preparan a partir de sangre de personas sanas. A las inmunoglobulinas las produce el sistema inmune del cuerpo humano y ayudan a su organismo a combatir infecciones causadas, por ej., por bacterias y virus o a mantener el equilibrio de sus sistema inmune (conocido como inmunomodulación). El medicamento funciona exactamente de la misma forma que las inmunoglobulinas producidas en su sangre de manera natural.


MARIA SILVANA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

W



Para qué se utiliza Hizentra

Tratamiento sustitutivo

Hizentra se usa para incrementar los niveles de inmunoglobulinas anormalmente bajos en su sangre hasta los niveles normales (tratamiento sustitutivo). El medicamento se usa en las siguientes situaciones:

1. Tratamiento de adultos, niños y adolescentes (0-18 años) que nacieron con una menor capacidad o incapacidad de producir inmunoglobulinas (síndromes de inmunodeficiencia primaria). Esto incluye afecciones como:
 - Niveles bajos de inmunoglobulinas (hipogammaglobulinemia) o ausencia de inmunoglobulinas (agammaglobulinemia) en la sangre.
 - La combinación de niveles bajos de inmunoglobulinas, infecciones frecuentes e incapacidad de producir cantidades adecuadas de anticuerpos luego de una vacunación (inmunodeficiencia variable común)
 - La combinación de niveles bajos o ausentes de inmunoglobulinas y ausencia o falta de funcionamiento de las células inmunes (inmunodeficiencia combinada severa)
 - Ausencia de determinadas subclases de la inmunoglobulina G, lo que ocasiona infecciones recurrentes.
2. Tratamiento de adultos y niños con determinados tipos de cáncer sanguíneo (como el mieloma múltiple (MM) o la leucemia linfocítica crónica (LLC)), que ocasionan niveles gravemente bajos de inmunoglobulinas en la sangre y causan infecciones recurrentes.

Tratamiento inmunomodulador en pacientes con PDIC (0-18 años)

Hizentra se usa además en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), una forma de enfermedad autoinmune. La PDIC se caracteriza por la inflamación crónica de los nervios periféricos, lo que causa debilidad o adormecimiento muscular en piernas y brazos. Se cree que tal inflamación evidencia un ataque a las defensas del organismo y las inmunoglobulinas presentes en Hizentra ayudan a proteger a los nervios de ser atacados (tratamiento inmunomodulador).

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR HIZENTRA

Lea esta sección detenidamente. La información ofrecida debe ser considerada tanto por usted y por su médico antes de que se le administre este medicamento.

No use HIZENTRA

- Si tuvo alergias previas a las inmunoglobulinas, polisorbato 80 o L-prolina.
 - Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico o profesional sanitario si presentó intolerancia previa a alguno de estos componentes.
- Si padece hiperprolinemia (un trastorno genético que causa niveles sanguíneos elevados del aminoácido prolina).

Precauciones y Advertencias

Consulte a su médico o profesional de la salud antes de administrarse HIZENTRA.

Vía de administración


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

MV

Administrar Hizentra **exclusivamente** por vía subcutánea (debajo de la piel). Si Hizentra se administra accidentalmente dentro de un vaso sanguíneo, podría desarrollar una reacción alérgica grave (shock anafiláctico).

Debe respetarse la velocidad de infusión recomendada por su médico. Controlar estrechamente y vigilar detenidamente la aparición de eventos adversos durante todo el período de infusión.

Hipersensibilidad / Anafilaxia

Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas sin saberlo. Sin embargo, las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir incluso si recibió previamente inmunoglobulinas humanas y las toleró bien. Sobre todo, pueden ocurrir si no tiene una cantidad suficiente de inmunoglobulina de tipo A (IgA) en su sangre (deficiencia de IgA).

☛ Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico si tiene deficiencia de inmunoglobulina de tipo A (IgA). Hizentra contiene cantidades residuales de IgA que podrían causar una reacción alérgica.

En estos casos raros, pueden ocurrir reacciones alérgicas, como una disminución repentina de la presión arterial o un shock (*véase también Posibles efectos adversos*).

☛ Si nota estos signos durante la infusión de Hizentra, informe a su médico inmediatamente. Su médico decidirá si disminuye la velocidad de infusión o suspende la infusión por completo. En caso de shock, deberá administrarse el tratamiento médico habitual.

Las complicaciones potenciales se evitarán si su médico garantiza:

- Que no sea sensible a la inmunoglobulina humana normal.
- Que la infusión del medicamento se realice lentamente al principio.
- Que se controle detenidamente la aparición de síntomas durante todo el período de infusión, sobre todo si:
 - Recibe inmunoglobulina humana normal por primera vez
 - Le cambiaron un medicamento diferente
 - Pasó mucho tiempo (más de ocho semanas) desde la infusión previa.

En estos casos, se recomienda que lo controlen durante la primera infusión y durante la hora siguiente. Si los puntos anteriores no corresponden a su caso, se recomienda que quede en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

Coágulos sanguíneos

☛ Informe a su médico si tiene antecedentes de enfermedades cardíacas, de los vasos sanguíneos o coágulos de sangre, sangre espesa o si estuvo inmóvil durante mucho tiempo. Estas cosas pueden aumentar su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos luego de usar Hizentra. También informe a su médico los medicamentos que está tomando, ya que algunos de ellos, como los que contienen la hormona estrógeno (por ejemplo, los anticonceptivos), pueden aumentar su riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo. Consulte a su médico de inmediato si luego de recibir Hizentra experimenta signos y síntomas como dificultad respiratoria, dolor torácico, dolor e hinchazón de una extremidad, debilidad o adormecimiento en un lado de su cuerpo.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

☛ Consulte a su médico si luego de recibir Hizentra experimenta los siguientes signos y síntomas: cefalea severa, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas o vómitos. Estos síntomas podrían indicar una meningitis aséptica (una inflamación no infecciosa transitoria y reversible de las membranas protectoras que rodean al cerebro y médula espinal). Su médico decidirá si necesita estudios adicionales y si debe seguir recibiendo Hizentra.



MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A.

MV



Seguridad frente a agentes patógenos

Hizentra se elabora a partir del plasma sanguíneo humano. Esta es la parte líquida de la sangre. Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se adoptan ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen:

- La cuidadosa selección de donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a quienes tengan riesgo de ser portadores de infecciones, y
- El examen de cada donación y mezclas de plasma para detectar signos de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen pasos adicionales que puedan inactivar o eliminar a los virus durante el procesamiento de la sangre o del plasma.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o reciente u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación hepática) y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica convincente sobre la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 con Hizentra y también se supone que el contenido de anticuerpos contribuye significativamente con la seguridad viral.

• Con el fin de mantener un registro de los lotes que se utilizan, es muy recomendable registrar el nombre y número de lote del producto cada vez que reciba una dosis de Hizentra (véase la sección *Cómo usar Hizentra*).

Uso de Hizentra y otros medicamentos

Informe a su médico o profesional de la salud si está usando, ha usado recientemente o podría tener que usar cualquier otro medicamento.

Hizentra no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vacunas con virus vivos atenuados

• Antes de recibir una vacuna, informe al médico del centro de vacunación sobre su tratamiento con Hizentra.

Hizentra puede afectar el efecto de algunas vacunas con virus vivos como las del sarampión, rubéola, paperas y varicela. Por lo tanto, después de recibir este medicamento, es posible que deba esperar hasta 3 meses antes de recibir una vacuna con virus vivos atenuados. En el caso de la vacunación contra el sarampión, esta alteración puede persistir hasta 1 año.

Análisis de sangre

Luego de recibir Hizentra, es posible que se alteren los resultados de ciertos análisis de sangre (estudios serológicos).

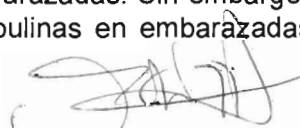
• Antes de realizar análisis de sangre, informe a su médico sobre su tratamiento con Hizentra.

Embarazo y lactancia

• Informe a su médico si está embarazada, si está planeando embarazarse o si está amamantando. Su médico decidirá si puede recibir Hizentra durante su embarazo o mientras amamanta.

No se realizó ningún estudio clínico con Hizentra en embarazadas. Sin embargo, durante años se han usado medicamentos que contienen inmunoglobulinas en embarazadas o durante la

MV


MARÍA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A.



lactancia sin observarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo o en el recién nacido.

Si está amamantando y recibe Hizentra, las inmunoglobulinas del medicamento pueden hallarse también en la leche materna. Por lo tanto, es posible que su niño esté protegido de ciertas infecciones.

Conducir vehículos y usar máquinas

No se esperan efectos de HIZENTRA sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

Hizentra contiene prolina

Usted no debe recibir Hizentra si sufre de hiperprolinemia (*véase también Qué necesita saber antes de usar Hizentra*). Por favor, informe a su médico antes de recibir el tratamiento.

3. CÓMO USAR HIZENTRA

Use siempre este medicamento exactamente según la indicación de su médico. Si no está seguro, consulte a su médico.

Posología

Su médico calculará la dosis correcta para usted según su peso y respuesta al tratamiento.

No modifique la dosis ni el intervalo de dosificación sin consultarlo con su médico.

Si cree que debería recibir Hizentra con mayor o menor frecuencia, por favor hable con su médico.

Si cree que omitió una dosis, hable con su médico lo antes posible.

Tratamiento sustitutivo

Su médico decidirá si necesita una dosis de carga (para adultos, niños y adolescentes) de al menos 1 a 2,5 ml/kg de peso corporal que puede dividirse en varios días. Después de esto, las dosis de mantenimiento pueden administrarse a intervalos repetidos, desde una vez al día a una vez cada dos semanas, hasta alcanzar una dosis mensual acumulativa de alrededor de 2 a 4 ml/kg de peso corporal. Es posible que su médico adapte la dosis según su respuesta al tratamiento.

Tratamiento inmunomodulador

Su médico iniciará el tratamiento con Hizentra 1 semana después de su última infusión intravenosa de inmunoglobulina administrando debajo de la piel (subcutánea) una dosis semanal de 1,0 a 2,0 ml/kg de peso corporal. Su médico decidirá su dosis semanal de Hizentra (para adultos, niños y adolescentes). Las dosis de mantenimiento semanales pueden dividirse en dosis más pequeñas y administrarse la cantidad de veces que se desee por semana. Para la dosificación cada dos semanas, su médico duplicará la dosis semanal decidida de Hizentra. Es posible que su médico adapte la dosis según su respuesta al tratamiento.

Método y vía de administración

En caso de tratamiento domiciliario, al mismo lo iniciará un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia y en la orientación de pacientes con tratamiento domiciliario, quien lo controlará al comienzo del tratamiento.

Usted recibirá instrucciones sobre:

- Técnicas para la infusión aséptica
- Mantenimiento de un diario del tratamiento, y
- Medidas para adoptar en caso de efectos colaterales severos.

nu


MARIA SILVANA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

Usted deberá seguir las instrucciones a continuación solo después de recibir dicha orientación.

Sitio(s) de infusión

- Administrar Hizentra exclusivamente debajo de la piel.
- Puede realizar la infusión de Hizentra en sitios como el abdomen, muslo, parte superior del brazo y zona lateral de la cadera (véase la Figura 1). Si se administran dosis grandes (>50 ml), intente administrarlas en sitios diferentes.
- No hay un límite para la cantidad de sitios de infusión que se usen al mismo tiempo.
- Puede usarse más de un dispositivo de infusión en forma simultánea.
- El volumen del producto infundido en un sitio determinado puede variar.
- Los sitios de infusión deben estar separados al menos por 5 cm

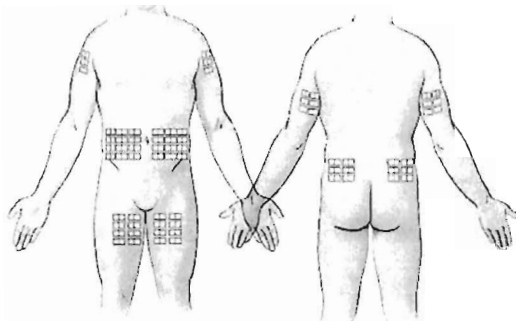


Figura 1: Sitios de infusión posibles para Hizentra

Velocidad de infusión

La velocidad inicial de infusión recomendada es de hasta 20 ml/hora/sitio. Si se tolera bien, es posible incrementar gradualmente la velocidad de infusión hasta 35 ml/hora/sitio en las dos infusiones siguientes. A partir de entonces, la velocidad de infusión puede incrementarse más de acuerdo con su tolerabilidad.

Si es un paciente de riesgo, según lo descrito en la sección 2 (*Qué necesita saber antes de usar Hizentra*), administrar la dosis y velocidad de infusión mínimas factibles de Hizentra.

Otras instrucciones de uso

- Hizentra es una solución lista para usar (véase la sección 5 – *Cómo conservar Hizentra* y la sección 6 – *Contenido del envase e información adicional*).
- No use soluciones turbias o que contengan partículas.
- No use soluciones que hayan sido congeladas.
- Administrar la solución cuando esté a temperatura ambiente (25 °C).
- Una vez abierto el vial o la jeringa precargada envasada en blíster, usar la solución inmediatamente.
- Al preparar y administrar Hizentra, usar una técnica aséptica.
- Registre los siguientes datos en su diario del tratamiento:
 - Fecha de administración,
 - Número de lote del medicamento, y
 - Volumen infundido, velocidad del flujo y cantidad y localización de los sitios de infusión.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, por favor consulte a su médico o profesional sanitario.



MARIA SILVINA LAZZARI

 DIRECTORA TÉCNICA

 APODERADA

 CSL BEMRING S.A

mw



Si usa una mayor cantidad de Hizentra que la debida

Si cree que recibió una mayor cantidad de Hizentra, consulte a su médico lo antes posible. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si se olvida de usar Hizentra

Si cree que omitió una dosis, consulte a su médico lo antes posible.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Los efectos adversos observados en los estudios clínicos controlados y a partir de la experiencia poscomercialización se presentan en orden decreciente de frecuencia:

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Cefalea, incluido migraña
- Dolor abdominal
- Erupción
- Dolor relacionado con músculos y huesos (dolor osteomuscular), incluido artritis, espasmos musculares y debilidad muscular
- Reacciones en el sitio de infusión
- Síntomas seudogripales, incluido síntomas de resfrío común (rinofaringitis)

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes):

- Hipersensibilidad
- Mareos
- Aumento de la presión arterial (hipertensión)
- Diarrea
- Sensación de malestar (náuseas)
- Vómitos
- Picazón (prurito)
- Reacciones cutáneas, como la formación de ampollas (urticaria)
- Fiebre
- Cansancio (fatiga), incluido la sensación de malestar general (malestar)
- Dolor torácico
- Dolor
- Escalofríos, incluido la disminución de la temperatura corporal

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (afectan de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes):

- Síndrome de meningitis aséptica (SMA, una inflamación no infecciosa transitoria y reversible de las membranas protectoras que rodean al cerebro y a la médula espinal)
- Temblor, incluido hiperactividad psicomotriz
- Latidos cardiacos acelerados (taquicardia)
- Rubor

h✓


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TECNICA
AFODERADA
CSL BEHRING S.A

- Resultados de análisis de sangre sugestivos de alteración de la función hepática y renal

En **casos aislados** (experiencia poscomercialización), durante el tratamiento con Hizentra se observó hipersensibilidad y reacciones anafilácticas del sistema inmune, sensación de ardor, eventos embólicos y trombóticos (formación de coágulos de sangre que pueden ser transportados por la circulación sanguínea y causar la obstrucción de un vaso sanguíneo) y úlceras en el sitio de infusión.

☛ **Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas durante o después de una infusión de Hizentra:**

- Usted puede ser alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas y pueden ocurrir reacciones alérgicas como una disminución repentina de la presión arterial o una insuficiencia cardiocirculatoria aguda (*shock*) (por ej., puede sentir sensación de desvanecimiento, mareos, desmayos al pararse, frío en manos y pies, sensación de latidos cardiacos anormales o dolor torácico, o tener visión borrosa).

Si nota dichos signos durante la infusión de Hizentra, informe a su médico inmediatamente. Por favor, véase además la sección 2 (*Qué necesita saber antes de usar Hizentra*) de este prospecto sobre el riesgo de reacciones alérgicas.

Usted puede disminuir o incluso evitar los efectos colaterales posibles si realiza la infusión de Hizentra lentamente.

- El dolor o la hinchazón de un brazo o una pierna con calor sobre el área afectada, la descoloración de un brazo o una pierna, la dificultad respiratoria inexplicable, el dolor o malestar torácico que empeora con la respiración profunda, el pulso rápido inexplicable, el adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, la confusión repentina y la dificultad para hablar o comprender podrían ser signos de un coágulo sanguíneo.
- La cefalea intensa con náuseas, vómitos, rigidez de nuca, fiebre y sensibilidad a la luz podrían ser signos de un Síndrome de meningitis aséptica (SMA).

Los efectos colaterales como los mencionados pueden ocurrir incluso aunque haya recibido inmunoglobulinas humanas previamente y las haya tolerado bien.

Para obtener más detalles sobre las circunstancias que aumentan el riesgo de efectos colaterales, por favor véase además la sección 2 (*Qué necesita saber antes de usar Hizentra*).

Reporte de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, informe a su médico o profesional de la salud. Esto incluye algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto.

Reportar efectos adversos puede ayudar a proveer información adicional sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Hizentra al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

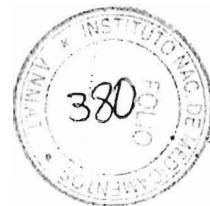
Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CÓMO CONSERVAR HIZENTRA



MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

MV



- No use este medicamento luego de la fecha de vencimiento (VTO) marcada en el envase exterior y en el rótulo del vial o jeringa precargada en blíster luego de VTO.
- Como la solución no contiene conservantes, Hizentra debe administrarse lo antes posible luego de abrir el vial o jeringa precargada en blíster.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.
- No congelar.
- No use Hizentra si fue congelado.
- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- Conserve el vial o jeringa precargada en blíster dentro del envase exterior para protegerlo de la luz.
- No arroje medicamentos de ningún tipo en desagües o con los residuos domésticos. Consulte a su médico o profesional sanitario sobre cómo descartar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Contenido de Hizentra

El principio activo es la inmunoglobulina humana normal. Un ml contiene 200 mg de proteínas del plasma humano (solución al 20%), de los cuales al menos el 98% es inmunoglobulina de tipo G (IgG).

El porcentaje aproximado de las subclases de IgG es el siguiente: IgG₁ 68%, IgG₂ 27%, IgG₃ 3%, IgG₄ 2%.

Este medicamento contiene cantidades mínimas de IgA (no más de 50 microgramos/ml).

Los otros ingredientes (excipientes) son L-prolina, polisorbato 80 y agua para inyectables.

Hizentra prácticamente no contiene sodio.

Hizentra no contiene conservantes.

Aspecto de HIZENTRA y contenido del envase

Hizentra se presenta en forma de solución estéril lista para usar en viales de uso único o en jeringas precargadas de uso único.

Hizentra es una solución transparente para inyección subcutánea (200 mg/ml).

El color puede variar de amarillo pálido a marrón claro.

Hizentra se presenta en viales de 5, 10 y 20 ml.

Tamaños de los envases

Envases de 1, 10 o 20 viales.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de los envases

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.891


MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A

RV



Elaborado por: CSL Behring AG, Wankdorfstrasse 10, 3014 Berna, Suiza.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Mayo 2017

**MARIA SILVINA LAZZARI
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
CSL BEHRING S.A**

mv



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF PARA EL PACIENTE 1110-1014-17-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.