

**Hizentra<sup>®</sup>**  
**imunoglobulina humana**

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

**Solução injetável para infusão**

**200 mg/mL**

**Hizentra®**

imunoglobulina humana

**APRESENTAÇÕES**

**Hizentra® 1 g:** embalagem com 1 frasco-ampola com 5 mL de solução injetável para infusão de imunoglobulina humana (200 mg/mL).

**Hizentra® 2 g:** embalagem com 1 frasco-ampola com 10 mL de solução injetável para infusão de imunoglobulina humana (200 mg/mL).

**Hizentra® 4 g:** embalagem com 1 frasco-ampola com 20 mL de solução injetável para infusão de imunoglobulina humana (200 mg/mL).

**VIA SUBCUTÂNEA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL da solução contém:

imunoglobulina humana..... 200 mg  
(proteína humana plasmática com pelo menos 98% de IgG)

Excipientes: prolina, polissorbato 80 e água para injetáveis. Ácido clorídrico e hidróxido de sódio em pequenas quantidades para ajuste de pH.

A percentagem aproximada das subclasses de IgG é: IgG1 68%, IgG2 27%, IgG3 3%, IgG4 2%.

O conteúdo máximo de IgA é de 50 mg/L.

A osmolaridade do produto é de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

**Hizentra®** é essencialmente livre de sódio.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

**Hizentra®** é indicado para:

Terapia de reposição em adultos e crianças com síndromes de imunodeficiência primária, tais como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas;
- Imunodeficiência variável comum;
- Imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich;
- Deficiências de subclasses de IgG com infecções recorrentes.

Terapia de reposição da imunoglobulina humana em mieloma ou leucemia linfocítica crônica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e eficácia de **Hizentra®** foram avaliadas em pacientes com imunodeficiências primárias em dois estudos prospectivos, abertos, de braço único e multicêntricos realizados na Europa e nos Estados Unidos da América.

No estudo europeu, um total de 51 indivíduos sofrendo de síndromes de imunodeficiência primária com idade entre 3 e 60 anos foram tratados com **Hizentra®** por até 41 semanas. A dose média administrada por semana foi de 119 mg/kg de peso corporal. Níveis mínimos sustentados de IgG

foram atingidos com concentrações médias de 7,99-8,25 g/L durante o período de tratamento. Os indivíduos receberam um total de 1.831 infusões semanais de **Hizentra**<sup>®</sup>.

No estudo realizado nos Estados Unidos da América, um total de 49 indivíduos sofrendo de síndromes de imunodeficiência primária, com idades entre 5 a 72 anos de idade, foram tratados com **Hizentra**<sup>®</sup> por até 15 meses. A dose média administrada por semana foi de 228 mg/kg de peso corporal. Níveis mínimos sustentados de IgG foram atingidos com uma concentração média de 12,53 g/L durante o período de tratamento. Indivíduos receberam no total 2264 infusões semanais de **Hizentra**<sup>®</sup>.

Nenhuma infecção bacteriana grave foi relatada durante o período de eficácia em indivíduos que receberam **Hizentra**<sup>®</sup> durante os estudos clínicos.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A imunoglobulina humana contém principalmente imunoglobulina G (IgG), com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

**Hizentra**<sup>®</sup> contém os anticorpos IgG presentes na população normal. O produto geralmente é preparado a partir de um pool de plasma obtido de 1.000 doadores ou mais. O produto tem uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G aproximadamente proporcional àquela do plasma humano nativo.

Doses adequadas deste medicamento podem restaurar níveis de IgG anormalmente baixos para a faixa normal.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração subcutânea de **Hizentra**<sup>®</sup>, os níveis séricos máximos são atingidos após aproximadamente dois dias.

IgG e complexos de IgG e são metabolizados em células do sistema retículo-endotelial.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Hizentra**<sup>®</sup> é contraindicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade sistêmica grave ou reações anafiláticas ao princípio ativo do **Hizentra**<sup>®</sup> ou a qualquer excipiente da fórmula.

**Hizentra**<sup>®</sup> não deve ser aplicado em pacientes com hiperprolinemia tipo I ou II.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Via de administração

**Hizentra**<sup>®</sup> é para ser usado somente por via subcutânea, não devendo ser administrado por via intravascular. Se **Hizentra**<sup>®</sup> for acidentalmente administrado em um vaso sanguíneo, os pacientes podem desenvolver choque.

A velocidade de infusão deve ser seguida conforme recomendada no item “8. Posologia e modo de usar”. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação a quaisquer eventos adversos durante as primeiras infusões e pelo menos 20 minutos após a administração do medicamento.

#### Hipersensibilidade/anafilaxia

Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência em pacientes recebendo imunoglobulina humana pela primeira vez ou, em casos raros, quando o paciente troca de tratamento com imunoglobulina humana, ou após o tratamento ter sido interrompido por mais de oito semanas.

Reações alérgicas verdadeiras são raras.

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer mesmo em pacientes que tenham tolerado anteriormente o tratamento com imunoglobulina humana normal.

Hipersensibilidade grave ou reações anafiláticas até choque podem ocorrer particularmente em pacientes com conhecidas alergias a anticorpos anti-IgA. Pacientes que possuem anticorpos anti-IgA, para os quais o tratamento com produtos de IgG subcutâneo permanece como a única opção, devem utilizar **Hizentra**<sup>®</sup> somente sob supervisão médica cuidadosa.

Raramente, a imunoglobulina humana pode induzir a uma queda na pressão arterial com reação anafilática, mesmo em pacientes que toleraram o tratamento prévio com imunoglobulina humana. A suspeita de reações do tipo alérgica ou anafilática requer a suspensão imediata da injeção. Em caso de choque, o tratamento médico padrão deve ser administrado.

Potenciais complicações podem frequentemente ser evitadas, garantindo-se que os pacientes:

- Não sejam sensíveis à imunoglobulina humana, o que pode ser verificado injetando-se lentamente o produto ( $\leq 15$  mL/hora/local de aplicação);
- Sejam cuidadosamente monitorados para quaisquer sintomas durante o período de infusão e durante pelo menos 20 minutos após a administração do medicamento. Os pacientes que nunca receberam imunoglobulina humana, os pacientes que substituíram o tratamento com um produto alternativo por **Hizentra**<sup>®</sup> ou quando houve um longo intervalo de tempo desde a infusão anterior, em especial, devem ser monitorados durante a primeira infusão e durante a primeira hora após a primeira infusão, a fim de detectar possíveis sinais de eventos adversos.

### **Doenças concomitantes**

#### **- Tromboembolismo**

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos foram associados com o uso de imunoglobulinas. Cuidado deve ser tomado em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos tromboembólicos, tais como idade avançada, uso de estrogênio, uso de cateteres vasculares de longa permanência, histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, fatores de risco cardiovasculares (incluindo histórico de aterosclerose e/ou débito cardíaco prejudicado), pacientes em estados hipercoaguláveis herdados ou adquiridos, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos, pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de eventos tromboembólicos, tais como falta de ar, dor no peito, dor e inchaço de um membro, déficits neurológicos focais, etc, e devem ser aconselhados a contatar o seu médico imediatamente após o aparecimento dos sintomas. Os pacientes devem ser suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas.

#### **- Síndrome da meningite asséptica (SMA)**

A SMA foi relatada com o uso de imunoglobulina intravenosa ou subcutânea. A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas até 2 dias após o tratamento com imunoglobulina. SMA é caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas: dor de cabeça intensa, rigidez de nuca, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos. Os pacientes que apresentam sinais e sintomas da SMA devem receber um exame neurológico completo, incluindo estudos de Líquido Cefalorraquidiano, para descartar outras causas de meningite. A descontinuação do tratamento com imunoglobulina pode resultar em remissão de SMA dentro de alguns dias, sem sequelas.

### **Agentes infecciosos transmissíveis**

As medidas para prevenir infecções virais, bacterianas, fúngicas e Encefalopatia Espongiforme Transmissível incluem a seleção de doadores, a triagem das doações individuais e dos *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção; e a inclusão de etapas de produção eficazes para inativar e remover os vírus. Apesar destas medidas, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos. Não foram reportados casos de transmissão de doenças virais associados ao

Hizentra. Todos os casos de suspeita de transmissão de infecção por Hizentra devem ser reportados à Farmacovigilância da CSL Behring.

Essas medidas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como HIV, HBV e HCV, e para os vírus não-envelopados HAV e parvovírus B19.

A experiência clínica não apresenta transmissão de hepatite A ou de infecções pelo parvovírus B19 por imunoglobulinas e também se presume que o teor de anticorpos tenha uma contribuição importante para a segurança viral.

É fortemente recomendado que toda vez que **Hizentra**<sup>®</sup> for administrado, o nome e número do lote do medicamento sejam registrados, de forma a manter uma relação entre o paciente e o lote do medicamento.

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

Os dados de ensaios clínicos prospectivos sobre o uso de imunoglobulina humana em mulheres grávidas são limitados. Portanto, **Hizentra**<sup>®</sup> deve ser administrado com cautela a mulheres grávidas ou que estejam amamentando. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que nenhum efeito prejudicial durante o curso da gravidez ou sobre o feto ou recém-nascido deve ser esperado.

O tratamento contínuo da mulher grávida é importante para garantir que o neonato nasça com uma imunidade passiva adequada.

**Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Lactação**

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para a transferência de anticorpos protetores para o neonato.

#### **Fertilidade**

Com base na experiência clínica com imunoglobulinas sugere-se que não são esperados efeitos nocivos sobre a fertilidade.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não há indícios de que as imunoglobulinas afetem adversamente a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

#### **Estudos pré-clínicos**

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

A segurança de **Hizentra**<sup>®</sup> foi avaliada em diversos estudos pré-clínicos, com referência especial ao excipiente prolina. Dados não clínicos não revelam risco especial para seres humanos com base nos estudos de segurança farmacológica e de toxicidade.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Vacinas de vírus vivos atenuados**

A administração de imunoglobulinas pode prejudicar a eficácia, por um período de 6 semanas a três meses, de vacinas de vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração deste medicamento, deve-se aguardar um intervalo de três meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso de sarampo, a diminuição da eficácia pode persistir

por até um ano. Portanto, deve-se verificar o nível de anticorpos em pacientes recebendo vacina contra o sarampo.

### **Testes sorológicos**

Após a injeção de imunoglobulina, o aumento transitório dos diversos anticorpos transferidos passivamente para o sangue do paciente pode levar a resultados falsos positivos nos testes sorológicos.

A transferência passiva de anticorpos contra antígenos eritrocitários, por exemplo, A, B e D, pode interferir com alguns testes sorológicos de anticorpos eritrocitários (como por exemplo, teste de Coombs), testes de contagem de reticulócitos e haptoglobina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Hizentra**<sup>®</sup> deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Proteger da luz. O prazo de validade é de 30 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, o conteúdo deve ser utilizado imediatamente.**

**Hizentra**<sup>®</sup> é destinado a uso único apenas.

**Hizentra**<sup>®</sup> deve ser administrado logo após o frasco-ampola ser aberto, uma vez que a solução não contém conservantes.

**Hizentra**<sup>®</sup> apresenta-se como uma solução translúcida e amarela pálida a marrom claro. Não utilizar o produto se a solução estiver turva ou com material particulado. Qualquer produto ou resíduo não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **POSOLOGIA**

#### **a) Adultos e crianças**

Pode ser necessário individualizar a dose para cada paciente, dependendo da farmacocinética e da resposta clínica e dos níveis séricos mínimos de IgG. Os regimes posológicos seguintes são dados como orientação:

O regime posológico por via subcutânea deve atingir um nível sustentado de IgG. Pode ser necessária uma dose inicial de, pelo menos, 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 mL/kg) de peso corporal, a qual pode ter de ser dividido por vários dias. Após terem sido alcançados os níveis estáveis de IgG, doses de manutenção serão administradas a intervalos repetidos, para atingir uma dose mensal cumulativa da ordem dos 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 mL/kg) de peso corporal.

Para pacientes que estão trocando o tratamento intravenoso pelo tratamento subcutâneo, a dose mensal é geralmente dividida em doses semanais.

Deve-se medir e avaliar a concentração mínima em conjunto com a resposta clínica do paciente.

Dependendo da resposta clínica (ex. taxa de infecção), deve ser considerado o ajuste de dose e/ou intervalo de dose a fim de elevar os níveis mínimos aos desejados.

#### **b) Crianças e adolescentes**

A posologia equivale ao peso corpóreo, do mesmo modo que em adultos. **Hizentra**<sup>®</sup> foi avaliado em dois estudos clínicos com 21 crianças com idade entre 2 e 11 anos e 12 adolescentes com idade entre 12 e 16 anos.

## MODO DE USAR

**Hizentra® é apenas para infusão subcutânea. Não injetar em um vaso sanguíneo.**

**Hizentra®** se destina à administração subcutânea semanal ou quinzenal (a cada duas semanas) utilizando uma bomba de infusão. Infundir **Hizentra®** no abdômen, coxa, braço superior e/ou lateral do quadril.

- Locais de injeção - uma dose de **Hizentra®** pode ser infundida em vários locais de injeção. Para a dosagem semanal, use até 4 locais simultaneamente ou até 12 locais consecutivamente por infusão. Para dosagem a cada duas semanas, aumentar o número de locais de injeção conforme necessário. Os locais de injeção devem ter pelo menos 2 centímetros de distância entre si. Alterar o local atual de injeção a cada administração semanal.

- Volume - na primeira infusão de **Hizentra®** não exceder um volume de 15 mL por local de injeção. O volume pode ser aumentado para 20 mL por local depois da quarta infusão e, em seguida, para 25 mL por local, conforme tolerado.

- Taxa - na primeira infusão de **Hizentra®**, o fluxo recomendado é de 15 mL/hora/local. Para infusões subsequentes, o fluxo pode ser aumentado para 25 mL/hora/local conforme tolerado.

Siga as etapas abaixo e utilize técnica asséptica para administrar **Hizentra®**.

**1. Junte os suprimentos** - reúna o(s) frasco(s) de **Hizentra®**, material descartável (não fornecido com **Hizentra®**), e outros itens (bomba de infusão, material cortante ou outro recipiente, o diário de tratamento do paciente/ livro de registro), necessários para a infusão.

**2. Limpe a superfície** - limpe bem uma superfície plana usando um algodão embebido em álcool.

**3. Lave as mãos** - lave bem e seque as mãos. O uso de luvas no preparo e administração de **Hizentra®** é opcional.

**4. Verifique o(s) frasco(s)** - verifique cuidadosamente cada frasco de **Hizentra®**. Não use o frasco se o líquido não estiver límpido, se contiver partículas, cor alterada, se estiver faltando a tampa de proteção, ou se a data de validade no rótulo estiver vencida.

### **5. Transferência de Hizentra® do frasco(s) para a seringa**

- Remova a tampa protetora do frasco, expondo a parte central da rolha de borracha do frasco de **Hizentra®**.

- Limpe a rolha com uma compressa com álcool e deixe-a secar.

- Se estiver usando um dispositivo de transferência, siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo.

- Se estiver usando uma agulha e uma seringa para transferir **Hizentra®**, siga as instruções abaixo.

- Acople uma agulha estéril de transferência em uma seringa estéril. Puxar para trás o êmbolo da seringa para extrair o ar de dentro da seringa, que é igual à quantidade de **Hizentra®** a ser retirada.

- Insira a agulha de transferência no centro da rolha do frasco e, para evitar a formação de espuma, injete o ar no espaço superior do frasco (não dentro do líquido).

- Retire o volume desejado de **Hizentra®**.

Quando for utilizar vários frascos para atingir a dose desejada, repita esta etapa.

**6. Preparando a bomba de infusão e tubos** - siga as instruções do fabricante para preparar a bomba, utilizando o conjunto de administração subcutânea e tubos, se necessário. Certifique-se de deixar entrar **Hizentra**<sup>®</sup> no tubo para garantir que nenhum ar esteja no tubo.

**7. Preparando o(s) local(is) da(s) injeção(s)**

- O número e localização dos locais de injeção dependem do volume da dose total. Infundir **Hizentra**<sup>®</sup> em um máximo de 4 locais simultaneamente; ou até 12 infusões consecutivas. Os locais de injeção devem ter pelo menos 2 centímetros de distância entre si.

- Utilize um anti-séptico para a pele, limpe cada local começando no centro e indo para fora em movimento circular. Permita que cada local seque antes de prosseguir.

**8. Inserindo a(s) agulha(s)**

- Segure a pele entre dois dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo.

- Se necessário, use uma gaze estéril e fita adesiva ou curativo transparente para manter a agulha no lugar.

- Antes de iniciar a infusão, acople uma seringa estéril na extremidade do tubo de administração preparado e puxe o êmbolo para garantir que nenhum sangue está fluindo de volta para o tubo. Se tiver sangue, retire e descarte a agulha e o tubo. Repetir o processo começando com a etapa 6 (preparando) utilizando uma nova agulha, novo tubo de infusão, e um local diferente de injeção.

**9. Começando a infusão** - siga as instruções do fabricante para ligar a bomba de infusão.

**10. Registrando o tratamento** - retire o rótulo de cada frasco utilizado e cole-o no diário de tratamento do paciente/livro de registro.

**11. Limpeza** - depois de finalizada a administração, desligue a bomba de infusão. Retire a fita adesiva ou curativo e remova a agulha do(s) local(is) de infusão. Desconecte o tubo da bomba. Imediatamente descarte qualquer produto não utilizado e todos os suprimentos descartáveis usados de acordo com as exigências locais. Limpe e guarde a bomba de acordo com as instruções do fabricante.

Parâmetros de Infusão	Sequência da Infusão		
	1ª a 4ª	5ª	6ª e acima
<b>Volume (mL/local de aplicação)</b>	≤ 15	≤ 20	≤ 25
<b>Taxa (mL/hora/local de aplicação)</b>	≤ 15	≤ 25	

**Incompatibilidades**

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas como arrepios, cefaleias, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, pressão sanguínea baixa e lombalgia moderada podem ocorrer ocasionalmente em associação com medicamentos à base de imunoglobulina humana.

As imunoglobulinas humanas podem, raramente, causar uma súbita queda na pressão sanguínea e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o paciente não mostrou sinais de hipersensibilidade a administrações anteriores.

Reações nos locais de infusão: inchaço, dor, vermelhidão, endurecimento, calor local, prurido, hematoma e erupção cutânea.

**Experiência em estudos clínicos**

As reações adversas foram obtidas dos seguintes estudos clínicos com **Hizentra**<sup>®</sup>: um estudo de fase I com indivíduos saudáveis (n = 28) e dois estudos de fase III em pacientes com imunodeficiência primária (n = 100).

As reações adversas relatadas nestes três estudos clínicos encontram-se resumidas e classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos do MedDRA e frequência descrita a seguir. A frequência por infusão foi analisada utilizando os seguintes critérios: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e ≤1/10), incomuns (>1/1.000 e ≤1/100) e raras (>1/10.000 e ≤1/1.000).

Classe de Sistema de Órgãos do MedDRA	Frequência das reações adversas ao medicamento de acordo com o termo preferido de reações adversas no MedDRA			
	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Infecções e infestações				nasofaringite
Distúrbios do sistema imunológico				hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso		cefaleia		vertigem, enxaqueca, hiperatividade psicomotora, sonolência
Distúrbios cardíacos				taquicardia
Distúrbios vasculares				hematoma, ondas de calor
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				tosse
Distúrbios gastrointestinais			vômito	desconforto abdominal, distensão abdominal, dores abdominais, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, diarreia, náuseas
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			prurido	dermatite de contato, eritema, erupção cutânea,

				urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				artralgia, dores nas costas, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, mialgia, dores no pescoço, dores nas extremidades
Distúrbios renais e urinários				hematúria
Distúrbios gerais e condições no local da administração	reações no local da injeção/infusão		fadiga, dor	dor no tórax, arrepio, frio, hipotermia, doença do tipo gripal, mal-estar, pirexia
Laboratoriais				aumento da aldolase, aumento da creatina fosfoquinase sérica, aumento da desidrogenase láctica sérica, aumento da pressão sanguínea, aumento da temperatura corporal, diminuição de peso
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos				contusão

**Experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização de **Hizentra®**. Esta lista não inclui as reações que já foram reportadas em ensaios clínicos com **Hizentra®**.

Classe de Sistema de Órgãos do MedDRA	Frequência das reações adversas ao medicamento de acordo com o termo preferido de reações adversas no MedDRA
	Incomum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade e reações anafiláticas (incluindo inchaço do olho, edema labial, língua inchada, rubor, hipertensão, hipotensão, diminuição da pressão arterial, dispneia, irritação na garganta, sensação de aperto na garganta, chiado, edema da faringe, prurido erupção,

	inchaço da face, prurido generalizado, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, desconforto no peito, sensação de calor, hiperidrose, eczema)
Distúrbios do sistema nervoso	Síndrome da meningite asséptica (SMA incluindo meningite asséptica e sintomas como rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, fotofobia, náuseas e vômitos)  Letargia, tremor, sensação de queimação
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Astenia, úlcera no local da infusão
Distúrbios vasculares	Eventos embólicos e eventos trombóticos (incluindo PTs embolia pulmonar, trombose venosa profunda, ataque isquêmico transitório, embolia, cegueira transitória, trombose, acidente vascular cerebral, infarto cerebral hemorrágico, hemiplegia e hemiparesia)

#### Reações adversas relacionadas à classe das imunoglobulinas subcutâneas

Não conhecidas, exceto reações no local da infusão para imunoglobulinas subcutâneas.

#### População pediátrica

Ensaio clínico com **Hizentra**<sup>®</sup> mostraram um perfil de segurança global similar em pacientes adultos e pediátricos.

#### População geriátrica

A informação limitada disponível em ensaios clínicos não mostra diferença no perfil de segurança em pacientes com 65 anos de idade ou mais, e em pacientes mais jovens.

A experiência pós-comercialização com **Hizentra**<sup>®</sup> em pacientes com 65 anos de idade ou mais, mostra um perfil de segurança semelhante nessa faixa etária e com pacientes mais jovens.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova via de administração e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### 10. SUPERDOSE

As consequências de uma superdose não são conhecidas. Em caso de superdosagem, a ocorrência de reações adversas ao medicamento deve ser cuidadosamente monitorada e, se necessário, devem ser oferecidas medidas de apoio.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0151.0126

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

**Fabricado por:**

CSL Behring AG

Berna – Suíça

**Importado por:**

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ: 62.969.589/0001-98



[sac@cslbehring.com](mailto:sac@cslbehring.com)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

CCSI\_151013\_V5



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/03/2016	1431196/16-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	0063053/12-5	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual	21/09/2015	Todos (Inclusão Inicial em razão de deferimento de Registro)	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
16/05/2016	1757239/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Reações adversas / Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
26/10/2016	2428037/16-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
20/04/2017	0673586/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g

28/02/2018	0153687/18-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2017	2093386/17-0	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	29/01/2018	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?/ Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
29/06/2018	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Dizeres Legais Apresentação Composição	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g