CSL Behring en

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

HIZENTRA®

COMPOSITION
a) Active substance:
Human normal immunoglobulin (SCIg)
Contains human plasma protein. Purity: at least 98% is immunoglobulin type G (IgG).
Distribution of IgG subclasses (approximate values): IgG_1 69%, IgG_2 26%, IgG_3 3%, IgG_4 2%.
The maximum immunoglobulin type A (IgA) content is 50 micrograms/ml.

b) Excipients
L-proline, Polysorbate 80, *Water for injections*

PHARMACEUTICAL FORM
Solution for subcutaneous injection.
One ml solution contains 200 mg of human plasma protein (20% solution) (purity: at least 98% is immunoglobulin type G (IgG).
The osmolality is approximately 380 mOsmol/kg.
The solution is clear. The colour can vary from pale-yellow to light-brown.

Indications
Replacement therapy in adults and children in:
– congenital agammaglobulinaemia and hypogammaglobulinaemia
– common variable immunodeficiency
– severe combined immunodeficiency and Wiskott-Aldrich syndrome
– IgG subclass deficiencies with recurrent infections
– multiple myeloma (MM) or chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with severe secondary hypogammaglobulinaemia and recurrent infections

Immunomodulatory therapy:
– Hizentra is indicated for the treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy to prevent relapse of neuromuscular disability and impairment.

Posology and method of administration
The dose and dose regimen are dependent on the indication.

Posology in adult and Children
The dose may need to be individualised for each patient dependent on the clinical response and serum IgG trough levels.

Replacement therapy
A loading dose of at least 0.2 to 0.5 g/kg (1.0 to 2.5 ml/kg) body weight (bw) may be required. This may need to be divided over several days.
After steady state IgG levels of at least 5 to 6 g/l have been attained, maintenance doses are divided into smaller doses and administered at repeated intervals. The cumulative monthly dose to reach is in the order of 0.4 to 0.8 g/kg (2.0 to 4.0 ml/kg) bw *(see "Pharmacokinetic properties").*

For patients switching from intravenous treatment the monthly dose is divided into smaller doses and administered at repeated intervals *(see "Pharmacokinetic properties").*

Dosage may need to be individualized for each patient depending on clinical response and IgG serum levels.

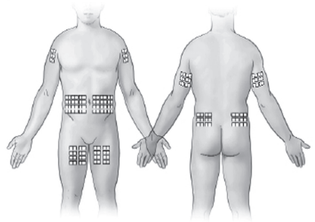
Immunomodulatory therapy in CIDP
The therapy with Hizentra is initiated 1 week after the last IVIg infusion. The recommended subcutaneous dose is 0.2 to 0.4 g/kg bw per week administered in 1 or 2 sessions over 1 or 2 consecutive days. The initial subcutaneous dose may be a 1:1 conversion from the previous IVIG dose (calculated as weekly dose). The weekly dose can be divided into smaller doses and administered by desired number of times per week. For dosing every two weeks, double the weekly Hizentra dose.
The dose may need to be adapted to achieve the desired clinical response. Patient's individual clinical response should be the primary consideration in dose adjustment.

Paediatric population
As the posology is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions the dosage regimen is the same in the paediatric population as in adults.
Hizentra was evaluated in 68 paediatric subjects with PID aged 2 to < 12 years and in 57 adolescents aged 12 to < 18 years. No paediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels.
Hizentra was not evaluated in clinical studies in pediatric patients with CIDP who are under the age of 18.

Geriatric population
As the dose is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions, the dose in the geriatric population is not considered to be different from that in subjects 18 to 65 years of age.
In clinical studies Hizentra was evaluated in 13 subjects with PID > 65 years of age and no specific dose adjustments were necessary to achieve the desired serum IgG levels.
In clinical studies Hizentra was evaluated in 61 subjects with CIDP > 65 years of age and no specific dose adjustments were necessary to achieve the desired clinical outcome.

Method of administration
For subcutaneous use only.
Hizentra may be infused into sites such as the abdomen, thigh, upper arm, and/or lateral hip (see Figure 1). If large doses are given (> 50 ml), it may be advisable to administer the dose at multiple sites. There is no limit to the number of infusion sites administered in parallel. More than one infusion device can be used simultaneously. The volume of product infused into a particular site may vary. Infusion sites should be at least 5 cm [*2 inches*] apart. For subsequent administrations, the infusion sites should be changed.

Figure 1: Possible infusion sites for Hizentra



Infusion rate
Hizentra can be infused using:
- an infusion device or
- by manual push with a syringe.

The recommended initial infusion rate depends on the individual patient's needs:

Device-assisted infusion
The initial infusion rate should not exceed 20 ml/hour/site.
If well-tolerated *(see also section Warnings and precautions for use)*, the infusion rate can be then gradually increased to 35 ml/hour/site for the subsequent two infusions. Thereafter, the infusion rate can be further increased as per patient's individual tolerability.

Manual push infusion
The recommended initial infusion rate should not exceed 0.5 ml/min/site (30 ml/hour/site).
If well-tolerated, the infusion rate can be increased up to 2.0 ml/min/site (120 ml/hour/site), based on the healthcare professional judgement and patient's individual tolerability.

Times for infusion by manual push depending on the infusion rate:

Infusion rate / *Syringe volume*	***0.5 ml/min/site*** *(30 ml/hour/site)*	***1 ml/min/site*** *(60 ml/hour/site)*	***2 ml/min/site*** *(120 ml/hour/site)*
5 ml	*10 min*	*5 min*	*2.5 min*
10 ml	*20 min*	*10 min*	*5 min*
20 ml	*40 min*	*20 min*	*10 min*

It is recommended to use needles gauge 24 or larger (i.e. lower gauge number). Using smaller needles (i.e. higher gauge number) may hinder manual push of Hizentra. Only one infusion site per syringe can be infused. If administration with an additional Hizentra syringe is required, a new sterile injection needle should be used and the infusion site changed.

The recommendations on maximal infusion rate are summarised in the following table:

Infusion Rate		
	Device-assisted infusions	***Manual push infusions***
1st infusion	*≤20 ml/hour/site*	*≤0.5 ml/min/site (30 ml/hour/site)*
Subsequent infusions	*As per patient tolerability*	*≤2.0 ml/min/site (120 ml/hour/site)*

Home-treatment
Home-treatment must be commenced and initially monitored under the supervision of a healthcare professional.
The patient or the caregiver must be instructed in the use of infusion devices, infusion techniques, how to keep a treatment diary, and the identification of severe adverse reactions and measures to be taken in case such reactions occur.

For patients at risk, administer Hizentra at the minimum dose and infusion rate practicable *(see section Warnings and precautions for use).*

Contraindications
Hizentra is contraindicated in patients with a history of severe systemic hypersensitivity or anaphylactic reactions/anaphylaxis to the active substance or to any of the excipients of Hizentra.
Hizentra is contraindicated in patients with hyperprolinaemia type I or II.

Warnings and precautions for use
Route of administration
Hizentra is for subcutaneous use only. If Hizentra is accidentally administered into a blood vessel, patients could develop shock.
The recommended infusion rate should be adhered to. Patients should be closely monitored and carefully observed for any adverse events throughout the infusion period.

Hypersensitivity/Anaphylaxis
Hypersensitivity reactions may occur even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin. Severe hypersensitivity or anaphylactic reactions up to shock can particularly occur in patients with known allergies to anti-IgA antibodies. Patients with anti-IgA antibodies, in whom treatment with subcutaneous IgG products remains the only option, should be switched to Hizentra only under close medical supervision.
In case of severe hypersensitivity/anaphylactic reactions the administration of Hizentra must be stopped immediately. In case of shock, standard medical treatment should be administered.

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:
- are not sensitive to human normal immunoglobulin, by initially injecting the product slowly;
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naïve to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative product or when there has been a long interval since the previous infusion, should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

Thromboembolism
Arterial and venous thromboembolic events have been associated with the use of IgG. Caution should be taken in patients with preexisting risk factors for thromboembolic events such as:
advanced age, estrogen use, in-dwelling vascular catheters, a history of vascular disease or thrombotic episodes, cardiovascular risk factors (including history of atherosclerosis and/or impaired cardiac output), acquired or inherited hypercoagulable states, prolonged periods of immobilization, severe hypovolemia, diseases which increase blood viscosity.
Patients should be informed about first symptoms of thromboembolic events such as shortness of breath, chest pain, pain and swelling of a limb, focal neurological deficits, and should be advised to immediately contact their healthcare professional upon onset of symptoms. Patients should be sufficiently hydrated before use of Hizentra.

Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)
AMS has been reported with use of IVIg or SCIg. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following IgG treatment. AMS is characterised by the following signs and symptoms: severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, photophobia, nausea, and vomiting. Patients exhibiting signs and symptoms of AMS should receive a thorough neurological examination, including cerebrospinal fluid (CSF) studies, to rule out other causes of meningitis. Discontinuation of IgG treatment may result in remission of AMS within several days without sequelae.

Pathogen safety
Hizentra is made from human plasma. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with Hizentra, and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is recommended that every time that Hizentra is administered to a patient, the name and batch number of Hizentra are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

Interactions with other medicinal products and other forms of interactions
Live attenuated virus vaccines
IgG administration may impair, for a period of at least 6 weeks and up to 3 months, the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps and varicella. After administration of Hizentra, an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Interference with serological testing
After infusion of IgG, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in patient's blood may lead to misinterpretation of the results of serological testing. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell alloantibodies (e.g. Coombs' test).

Fertility, pregnancy and lactation
Pregnancy
Data from prospective clinical trials on the use of human normal immunoglobulin in pregnant women is limited. Therefore, Hizentra should only be given with caution to pregnant women and breastfeeding mothers. Clinical experience with IgG suggests however that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus or the neonate are to be expected.
Continued treatment of the pregnant woman ensures a passive immunity for the neonate.

Lactation
During breast-feeding IgG are excreted into the milk and may contribute to the transfer of protective antibodies to the neonate.

Fertility
Based on clinical experience with IgG it is suggested that no harmful effects on fertility are to be expected.

Effects on ability to drive and use machines
Hizentra has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Undesirable effects
Summary of the safety profile
In view of the fact that clinical trials are conducted under controlled conditions, adverse drug reaction (ADR) rates observed in the clinical trials of a drug product may not reflect the rates observed in clinical practice.

The ADRs have been collected in Hizentra clinical trials from: 7 phase III studies in patients with PID (n = 231), 2 phase IV studies in patients with PID (n = 74), 1 phase III study (n = 115) and 1 extension study (n = 82) in patients with CIDP (total N = 502).
The ADRs reported in these clinical studies are summarised and categorised according to the MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term level). The frequency per patient *or per infusion* has been evaluated using the following criteria: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), Rare (≥ 1/10.000 to < 1/1000), very rare *(≥ 1/100.000 to < 1/10.000)*. For spontaneous post-marketing ADRs, the reporting frequency is categorised as unknown.

Table 1: Adverse Drug Reactions (ADR) Associated with Hizentra Obtained from Clinical Studies and Post-marketing Surveillance, Reporting Rate per Patient *or per Infusion*

MedDRA System Organ Class	ADR MedDRA Term	ADR frequency category per patient	*ADR frequency category per infusion*
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Very common	*Uncommon*
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon	*Rare*
	Anaphylactic reaction	Unknown	*Unknown*
Nervous system disorders	Headache	Very common	*Uncommon*
	Dizziness, Migraine	Common	*Rare*
	Tremor (including Psychomotor hyperactivity)	Uncommon	*Rare*
	Meningitis aseptic	Uncommon	*Very rare*
	Burning sensation	Unknown	*Unknown*
Cardiac disorders	Tachycardia	Uncommon	*Very rare*
Vascular disorders	Hypertension	Common	*Rare*
	Flushing	Uncommon	*Rare*
	Embolic and thrombotic events	Unknown	*Unknown*
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Abdominal pain	Common	*Uncommon*
	Nausea, Vomiting	Common	*Rare*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Very common	*Uncommon*
	Pruritus, Urticaria	Common	*Rare*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	Common	*Uncommon*
	Arthralgia	Common	*Uncommon*
	Muscle spasm, Muscular weakness	Uncommon	*Rare*
General disorders and administration site conditions	Infusion site reaction	Very common	*Very common*
	Fatigue (including Malaise), Pyrexia	Common	*Uncommon*
	Chest pain, Influenza like illness, Pain	Common	*Rare*
	Chills (including Hypothermia)	Uncommon	*Rare*
	Infusion site ulcer	Unknown	*Unknown*
Investigations	Blood creatinine increased	Uncommon	*Rare*

Safety profile of higher infusion volumes per site and higher infusion rates in manual push and pump-assisted administration techniques
In the study assessing the safety and tolerability of higher infusion volumes per site and higher infusion rates applied via the manual push and pump-assisted administration, a total of 49 PID patients were enrolled into the corresponding 3 groups (see section 5.1 Pharmacodynamic effects). There were no clinically relevant differences in the frequency, type, or intensity of adverse events among the 3 groups. The most frequent adverse events were local site reactions of mild or moderate intensity. The number, type, intensity, or duration of local site reactions did not increase with an increasing infusion parameter in any of the study cohorts. No relevant differences were observed between the BMI ≥/< 30 kg/m² (n = 14) and age (>/< 18 years) sub-groups. Pump infusion rates up to 100 ml/hour/site, infusion volumes up to 50 ml/site and manual push administration with flow rates up to 2.0 ml/min/site (120 ml/hour/site) were well-tolerated. The safety profile was similar to that of previous PID studies.

Safety profile of administration every two weeks
The safety profile of administration every two weeks (biweekly administration) in PID patients is similar to that of weekly administration (see section 5.1 Pharmacodynamic effects).

Class effects
Infusion site reactions for SCIg.

Paediatric population
Clinical trials with Hizentra showed a similar overall safety profile in paediatric and adult patients with PID.
Hizentra was not evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who were under the age of 18.

Geriatric population
Information available from clinical trials showed no difference in safety profile in patients ≥ 65 years of age than in younger patients. Post-marketing experience with Hizentra in patients ≥ 65 years of age shows an overall similar safety profile in this age group as in younger patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.
For safety with respect to transmissible agents: see section "Warnings and precautions for use".

Overdose
Consequences of an overdose are not known. In case of overdosing the occurrence of adverse drug reactions should be closely monitored and, if necessary, supporting measures should be offered.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
ATC code: J06BA01.
Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for extravascular administration.

Hizentra contains IgG with a broad spectrum of antibodies against infectious agents. It has a distribution of IgG subclasses closely proportional to that in native human plasma. The Fc and Fab functions of the IgG molecule are retained.
Hizentra is usually prepared from pooled human plasma from not less than 1000 donors by a combination of cold ethanol fractionation, octanoic acid fractionation, combined with a filter aid-assisted depth filtration, and anion exchange chromatography.

Mechanism of action
This medicine supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. In immunodeficiency, adequate doses of Hizentra may restore abnormally low IgG antibody levels to the normal range and thus help against infections.
The mechanism of action in CIDP is not fully understood, but may include immunomodulatory effects.

Pharmacodynamic effects
The safety and efficacy of Hizentra in patients has been assessed in 7 phase III studies in patients with PID, 2 phase IV studies with PID, and 1 phase III study in patients with CIDP including 1 extension study.

PID
In the European pivotal prospective open label, single arm and multicentre study, a total of 51 subjects with PID aged between 3 and 60 years old were treated with Hizentra for up to 41 weeks. The mean dose administered each week was 119 mg/kg bw. Sustained IgG trough levels with mean concentrations of 7.99–8.25 g/l were thereby achieved throughout the treatment period. Subjects received in total 1831 weekly Hizentra infusions.
In the subsequent extension study a total of 40 patients treated previously in the pivotal study (aged 4 to 52 years) were enrolled and treated up to 46 months under the same dosing. Patients received a total of 5405 weekly Hizentra infusions.
Over the entire treatment period constant IgG trough levels were achieved with average concentrations of 7.5 to 8.5 g/l, confirming the results of the pivotal study. The rate of acute serious bacterial infections (aSBI) was 0.0478 per patient per year, with an upper 99% confidence interval (CI) of 0.1252.

In the US prospective open label, single arm and multicentre study, a total of 49 subjects with PID aged between 5 and 72 years old were treated with Hizentra for up to 15 months. The mean dose administered each week was 228 mg/kg bw. Sustained IgG trough levels with a mean concentration of 12.53 g/l were thereby achieved throughout the treatment period. Subjects received in total 2264 weekly Hizentra infusions.
In the subsequent US extension study, a total of 21 previously treated patients (aged 5 to 69 years) were enrolled and treated up to 87 weeks at the same dosing. Patients received a total of 1735 weekly Hizentra infusions.
Over the entire treatment period constant IgG trough levels were achieved with average concentrations of 11.71 to 12.76 g/l (overall average 11.98 g/l), confirming the results of the pivotal study. In none of the patients treated the trough levels have been shown below 5 g/l during the treatment. The aSBI rate was 0.06 per patient per year, with an upper 99% confidence interval of 0.257.

To assess the safety and tolerability of higher infusion rates applied via the manual push and pump-assisted administration technique, 49 PID subjects aged 2 to 75 years were enrolled in an open-label, multicentre, parallel-arm, nonrandomised phase IV study and treated with Hizentra for at least 12 weeks (11 paediatric patients aged 2 to < 18, 35 adult patients aged 18 to 65, and 3 geriatric patients aged > 65 years). In the patient group (n = 16) receiving Hizentra via the manual push technique (manual push flow rate cohort), 2 to 7 infusions per week were administered with the flow rates of 25–30, 60 and 120 ml/hour/site corresponding to 0.5 ml/min, 1.0 ml/min or 2.0 ml/min per site *(30, 60 or 120 ml/hour/site)*. In the patient group (n = 18) receiving Hizentra via pump-assisted administration (pump-assisted flow rate cohort), weekly Hizentra infusions were administered with 25, 50, 75 and 100 ml/hour/site flow rate. In addition, higher infusion volumes of 25, 40 and 50ml per site (pump-assisted volume cohort) were evaluated in pump-assisted administration of weekly Hizentra doses (n = 15). In all three groups, each infusion parameter was used for 4 weeks, after which tolerating subjects could switch to the next higher infusion parameter.
Overall, the tolerability* was ≥ 0.98 for all infusion parameter levels in all cohorts. The percentage of subjects responding to a higher infusion parameter (= responder**) was: in the manual push flow rate cohort 100.0% at the 30 ml/hour and 60 ml/hour, and 87.5% at the 120 ml/hour per site; in the pump-assisted flow rate cohort 77.8% at the 25 ml/hour and the 50 ml/hour, 66.7% at the 75 ml/hour, and 61.1% at the 100 ml/hour per site; in the pump-assisted volume cohort 86.7% at the 25 ml and 73.3% at the 40 ml and 50 ml per site. No clinically relevant differences in the serum IgG trough concentrations were observed between the baseline at day 1 and at the end of the study in all subjects.

Cohort	*Infusion parameter and responder rate*				*Tolerability*
manual push flow rate	*30 ml/hour 100.0%*	*60 ml/hour 100.0%*	*120 ml/hour 87.5%*	-	*1.0*
pump-assisted flow rate	*25 ml/hour 77.8%*	*50 ml/hour 77.8%*	*75 ml/hour 66.7%*	*100 ml/hour 61.1%*	*1.0 (0.98–1.0)*
pump-assisted volume	*25 ml 86.7%*	*40 ml 73.3%*	*50 ml 73.3%*	-	*1.0*

* Tolerability: number of infusions without severe local reactions divided by the total number of infusions
** Responder:
Pump-assisted cohorts: a subject who performed ≥ 3 valid infusions out of 4 for an infusion parameter.
Manual push flow rate cohort: a subject who performed the minimum number of valid infusions (≥ 60%) for an infusion parameter level.

In a prospective, open-label, phase IV, single-sequence crossover, post-marketing study, the biweekly (every two weeks) Hizentra administration regimen was assessed for safety, tolerability and efficacy. In study part I, 25 subjects with PID (10 adults of ≥ 18 to 66 and 15 paediatrics of 6 to < 18 years of age) received a weekly Hizentra infusion for 12 weeks in home treatment (N = 309 infusions). Thereafter, in part II, 24/25 (96%) subjects were administered with a constant monthly dose for up to 52 weeks on a biweekly Hizentra administration treatment regimen in home treatment (N = 476). The mean annualised rate of infections per subject during the biweekly treatment was 1.22 versus 2.43 in weekly administration. The annualised infection rate did not largely differ between the investigated age groups in biweekly treatment (< 12; 12- > 18; > 18).

Paediatric population
The safety and effectiveness of Hizentra have been established in paediatric subjects 2 to 18 years of age. Hizentra was evaluated in 68 paediatric subjects with PID 2 to < 12 years of age and in 57 paediatric subjects 12 to < 18 years of age. There were no differences in the pharmacokinetics, safety and efficacy profiles as compared with adult subjects. No paediatric-specific dose adjustments were necessary to achieve the desired serum IgG levels. No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and paediatric study patients.

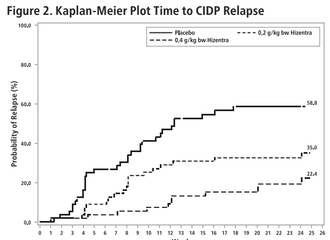
Geriatric population
No overall differences in safety or efficacy were observed between PID subjects > 65 years and PID subjects 18 to 65 years of age. In the clinical studies Hizentra was evaluated in 13 patients with PID > 65 years of age.

CIDP
The safety, efficacy and tolerability of Hizentra in patients with CIDP has been assessed in a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group phase III PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] study. 172 subjects previously treated with IVIg were randomised to weekly 0.2 g/kg bw Hizentra, weekly 0.4 g/kg bw Hizentra or placebo groups, and followed for a subsequent 24 weeks. The mean duration of exposure was 118.9 days in the 0.2 g/kg bw and 129 days in the 0.4 g/kg bw Hizentra group (maximum exposure up to 167 and 166 days in each group, respectively). Subjects generally used 4 infusion sites in parallel (up to 8 sites in parallel). In total, 57 subjects received 1514 infusions in the placebo group, 57 subjects received 2007 infusions in the 0.2 g/kg bw Hizentra group, and 58 subjects received 2218 infusions in the 0.4 g/kg bw Hizentra group (in total 5739 infusions).

The primary efficacy endpoint was the percentage of subjects who had a CIDP relapse (defined as a ≥ 1 point increase in adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] score compared with baseline) or were withdrawn for any other reason in the Hizentra treatment period.
Both Hizentra doses demonstrated superiority over placebo for the primary endpoint. A statistically significant lower percentage of subjects treated with Hizentra, 32.8% for 0.4 g/kg bw and 38.6% for 0.2 g/kg bw, had CIDP relapse or was withdrawn for other reasons compared with 63.2% subjects treated with placebo (p < 0.001 or p = 0.007, respectively). When only considering relapse, the CIDP relapse rates were 19.0% for 0.4 g/kg bw Hizentra and 33.3% for 0.2 g/kg bw Hizentra compared with 56.1% for placebo (p < 0.001 or p = 0.012, respectively). Accordingly, over the treatment period for up to 24 weeks Hizentra prevented relapse in 81% and 67% of subjects in the 0.4 g/kg bw and 0.2 g/kg bw group, respectively, while in the placebo group 44% of subjects remained relapse-free.

Time to CIDP relapse (Figure 2) was evaluated, and the corresponding probabilities for CIDP relapse based on Kaplan-Meier estimates were: placebo, 58.8%; 0.2 g/kg bw Hizentra, 35.0%; and 0.4 g/kg bw Hizentra, 22.4%. The hazard ratios (95% CI) for the lower dose and higher dose compared to placebo was 0.48 (0.27, 0.85) and 0.25 (0.12, 0.49), respectively.
The difference observed between the 0.2 g/kg bw and the 0.4 g/kg bw Hizentra groups did not reach statistical significance.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot Time to CIDP Relapse



In the efficacy scores (INCAT score, mean grip strength, and Medical Research Council (MRC) sum score), subjects in both Hizentra dose groups remained stable while subjects in the placebo group deteriorated. Subjects in the high dose Hizentra group remained stable in the Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) centile score. Subjects in both Hizentra dose groups remained stable in electrophysiology parameters.

A phase III, multicentre, 48-week open-label extension study enrolled 82 CIDP patients from the PATH study. The extension study investigated the long-term safety and efficacy of Hizentra maintenance therapy in the two weekly doses, 0.2 g/kg and 0.4 g/kg bw. Due to the study design, the same subject could receive both doses during the study; 72 subjects received doses of 0.4 g/kg and 73 subjects received doses of 0.2 g/kg during the efficacy evaluation period. The mean efficacy evaluation period was 125.8 days (range: 1–330) in the 0.2 g/kg, and 196.1 days (range: 1–330) in the 0.4 g/kg bw group. Patients who completed the pivotal PATH study without relapse on 0.4 g/kg bw dose and initially received this dose in the extension study had a relapse rate of 5.6% (1/18 patients). For all patients who received 0.4 g/kg bw in the PATH extension study, 9.7% (7/72 patients) had a relapse. Patients who completed the PATH study without relapse on 0.2 g/kg bw dose and initially received this dose in the extension study had a relapse rate of 50% (3/6 patients). For all patients who received 0.2 g/kg bw in the extension study, 47.9% (35/73 patients) had a relapse. Down-titrating patients in the extension study from 0.4 g/kg to 0.2 g/kg bw dose without occurrence of relapse was possible in 67.9% of subjects (19/28 patients). All relapsers recovered within 4 weeks after treatment with 0.4 g/kg bw dose. Grip strength, MRC sum score, and R-ODS centile score remained stable as compared to baseline for patients who never had a relapse in the extension study.

Paediatric population
Hizentra was not evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who were under the age of 18.

Geriatric population
No overall differences in safety or efficacy were observed between CIDP subjects > 65 years and CIDP subjects 18 to 65 years of age. In the clinical studies with CIDP patients, 61 subjects > 65 years of age were treated with Hizentra.

Pharmacokinetic properties
Absorption and Distribution
Following subcutaneous administration of Hizentra, peak serum levels are achieved after approximately 2 to 3 days. The serum concentrations of total serum IgG, IgG subclasses, and specific IgGs are stable throughout the dosing interval.

Elimination
IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

PID
In a clinical phase III trial with Hizentra (n = 46), the subjects achieved sustained trough levels (median 8.1 g/l) over a period of 29 weeks when receiving median weekly doses of 0.06 to 0.24 g/kg bw.
Simulations with population-pharmacokinetic models suggested that a comparable IgG exposure (C_{max}, $AUC_{0-14days}$, $C_{min, 14 days}$) is achieved when the double weekly Hizentra dose is administered every two weeks.

These simulations further suggested that a comparable IgG exposure is achieved when the weekly maintenance dose of Hizentra is divided in several doses (e.g. 2 times per week, 3 times per week, 5 times per week or daily).

If 2 to 3 daily doses were missed at continuous daily dosing, this resulted in simulations in a median serum IgG level decrease of about ≤ 4% compared to consistent daily dosing. By subsequent administration of the missed doses at the first day in addition to the daily dose, when daily dosing is resumed, the median concentration profile recovers within 2 to 3 days. However, if missed doses are not replaced when dosing is resumed, the steady-state IgG trough levels can be first achieved after a treatment time of up to 5 to 6 weeks.

In a prospective, phase IV, post-marketing study assessing the biweekly (every two weeks) Hizentra administration regimen versus weekly, the mean IgG concentration in the biweekly administration sustained consistent throughout and up to 48 weeks of treatment, and remained consistent with the IgG concentrations measured before enrolment and in the weekly treatment. This demonstrated that the biweekly Hizentra dosing regimen provides similar IgG exposures for the same total monthly dose when compared to the weekly dosing.

IgG serum concentration (g/l) by treatment regimen over time

Statistic	***At diagnosis (historic) (N = 25)***	***Before enrolment*** [§] ***(N = 25)***	***Week 6 Part I (N = 25)***	***Week 12 Part II (N = 25)***	***Week 24 Part II (N = 25)***	***Week 48 Part II (N = 25)***
N with data	*24*	*21*	*17*	*19*	*20*	*19*
Geometric mean (GM SD)	***3.51*** *(3.170)*	***9.89*** *(1.197)*	***10.16*** *(1.184)*	***9.92*** *(1.186)*	***10.20*** *(1.270)*	***10.10*** *(1.253)*

[§] *(measured within 6 months before enrolment) GM SD = Geometric Mean Standard Deviation.*

In a phase IV study evaluating higher Hizentra infusion parameters in manual push and pump-assisted administration, serum IgG trough levels were measured in 49 PID subjects at the end of study versus baseline at day 1 after enrolment. No clinically relevant differences in the serum IgG trough concentrations were observed between the baseline at day 1 and at the end of the study:

IgG Trough Levels in Pump-assisted and Manual Push Administration

	Pump-Assisted Volume Group (N = 15)	***Pump-Assisted Flow Rate Group (N = 18)***	***Manual Push Flow Rate Group (N = 16)***
IgG trough level at Baseline (Day 1), g/l			
Mean (SD)	*10.19 (2.3461)*	*10.40 (2.06)*	*9.36 (2.52)*
Median (min, max)	*9.580 (6.94, 16.10)*	*10.100 (7.23, 14.70)*	*9.575 (5.38, 13.90)*
IgG trough level at EOS, g/l			
Mean (SD)	*10.96 (2.4203)*	*10.62 (1.87)*	*9.58 (2.12)*
Median (min, max)	*10.80 (7.27, 15.40)*	*10.60 (7.80, 15.20)*	*9.18 (5.78, 13.00)*

Abbreviations: EOS = End of Study; IgG = immunoglobulin.

Paediatric population
No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric PID study
patients.

Geriatric population
No overall differences in the pharmacokinetic parameters were observed between PID subjects > 65 years and subjects 18 to 65 years of age.

CIDP
In the PATH study, subjects (n = 172) achieved sustained trough levels over a period of 24 weeks when receiving weekly doses of 0.2 g/kg bw and 0.4 g/kg bw, respectively. The mean (SD) IgG trough concentration after Hizentra treatment in the 0.4 g/kg bw group was 20.4 (3.24) g/l and 15.4 (3.06) g/l in the 0.2 g/kg bw group. Simulations with population-pharmacokinetic models in the PATH study suggest that a comparable IgG exposure (C_{max}, $AUC_{0-14days}$, $C_{min, 14 days}$) is achieved when the double weekly Hizentra dose is administered every two weeks in the CIDP subjects. These simulations further suggest that a comparable IgG exposure is correspondingly achieved when the weekly maintenance dose of Hizentra is divided in several, more frequent doses (2 to 7 times per week) in the CIDP patients' population.

Paediatric population
Hizentra was not evaluated in clinical studies in paediatric patients with CIDP who were under the age of 18.

Geriatric population
No overall differences in the pharmacokinetic parameters were observed between CIDP subjects > 65 years and subjects 18 to 65 years of age.

Preclinical data
IgG are a normal constituent of the human body. L-proline is a physiological, non-essential amino acid.
The safety of Hizentra has been assessed in several preclinical studies, with particular reference to the excipient L-proline. Non-clinical data revealed no special risk for humans based on safety pharmacology and toxicity studies.

Other information
Incompatibilities
Hizentra must not be mixed with other medicinal products.

Shelf life and special precautions for storage.
Hizentra can be stored until the expiry date which is stated on the outer carton and the vial label after EXP.
Do not use the medicinal product after the expiry date (EXP).
Store in refrigerator (+2 to 8 °C). Do not freeze.
Keep out of the reach and sight of children.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Shelf life after opening
Hizentra is intended for single-use only. Hizentra should be administered as soon as possible after opening the vial or the blistered pre-filled syringe as the solution contains no preservative.

Special precautions for handling
Hizentra is provided as a ready-to-use solution in single-use vials.
The medicinal product should be at room or body temperature before use.
The solution should be clear and pale-yellow or light-brown. Do not use if the solution is cloudy or has particulate matter.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Pack sizes
5 ml (1 g), 10 ml (2 g) and 20 ml (4 g) of solution in a vial.

Manufacturer:
CSL Behring AG
Bern, Switzerland

Revision Date
June/2019.

Note: Hizentra® is a registered trademark of CSL Behring AG in many countries.

Material Number | Component Description:			
61632V02 LFT Hizentra CO			
Artwork Author: Bruno Bühler			
Specification Number: n/a			
Additional comments: n/a			
Colours:			
Black			
Technical Colours (indication only – not to be printed):			

CSL Behring
Biotherapies for Life™

CSL Behring

es

NOMBRE DEL PRODUCTO

HIZENTRA®

COMPOSICIÓN
a. Ingrediente activo
Inmunoglobulina humana normal para inyección subcutánea (Ig SC).
Proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98% es inmunoglobulina de tipo G (IgG).
La distribución aproximada de las subclases de IgG es la siguiente: IgG_1 69%, IgG_2 26%, IgG_3 3%, IgG_4 2%.
El contenido máximo de inmunoglobulina de tipo A (IgA) es de 50 microgramos/ml.

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

Forma Farmacéutica y contenido de principio activo por unidad
Solución para inyección subcutánea.
1 ml contiene: 200 mg de proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98% es IgG (20% solución).
La osmolalidad es de aproximadamente 380 mOsmol/kg.
La solución es clara. El color puede variar de amarillo pálido a café ligero.

Indicaciones Terapéuticas
Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
– Inmunodeficiencia común variable.
– Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
– Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.
– Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:
– Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Posología/Forma de administración
La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Posología para adultos y niños
Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente. El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG.

Terapia de reemplazo
El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. 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. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal *(ver sección "Farmacocinética").*

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos *(ver sección "Farmacocinética").*

Es posible que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica y los niveles mínimos de IgG en suero.

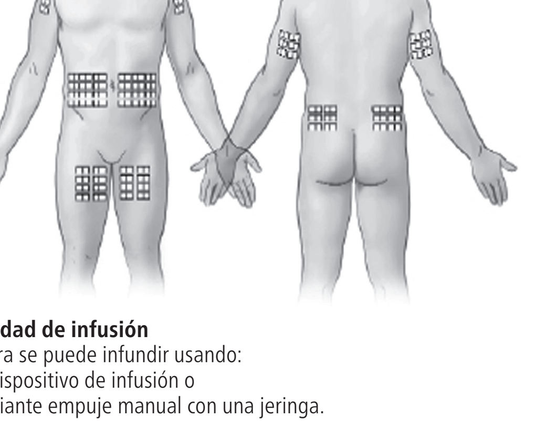
Terapia inmunomoduladora en CIDP
La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana administrada en 1 o 2 sesiones durante 1 o 2 días consecutivos. La dosis subcutáneainicial puede ser una conversión 1:1 con respecto a la dosis IVIg previa (calculada como dosis semanal). La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas,duplique las dosis semanales de Hizentra. Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Población pediátrica
Dado que la posología se determina por peso corporal y se ajusta de acuerdo con el resultado clínico de las condiciones mencionadas, el régimen de dosificación es el mismo en la población pediátrica y en adultos. Hizentra se evaluó en 68 pacientes pediátricos con PID, de 2 a <12 años de edad y en 57 adolescentes de 12 a <18 años de edad. No se necesitaron requerimientos de dosis específicos para lograr los niveles séricos deseados de IgG. Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica
Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.
Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 13 sujetos con PID de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.
En los ensayos clínicos, Hizentra se evaluó en 61 sujetos con PDIC>65 años y no fue necesario realizar ajustes específicos de la dosis para lograr el resultado clínico deseado.

Forma de administración
Hizentra debe administrarse únicamente por vía subcutánea. Hizentra se puede infundir en sitios tales como el abdomen, el muslo, la parte superior del brazo y/o la cadera lateral (ver figura 1). En caso de dosis altas (>50 ml), se podría recomendar su administración en múltiples sitios. No hay límite en la cantidad de sitios de infusión que se administren en paralelo. Se puede utilizar más de un dispositivo, simultáneamente, para la infusión. El volumen de producto infundido en un sitio en especial puede variar. Los sitios de infusión deben estar a unos 5 cm (*2 pulgadas*) de distancia. Para administraciones posteriores, se deben cambiar los lugares de infusión.

Figure 1: Posibles sitios para infusión de Hizentra



Velocidad de infusión
Hizentra se puede infundir usando:
• un dispositivo de infusión o
• mediante empuje manual con una jeringa.

La tasa de infusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente:

Infusión Asistida por Dispositivo
La velocidad de infusión inicial no debe exceder de 20 ml/hora/sitio.
En caso de buena tolerancia *(ver también la sección "Advertencias y precauciones para el uso")*, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora/sitio para las subsiguientes dos infusiones. Posterior a esto, la velocidad de la infusión puede aumentarse adicionalmente según lo tolere el paciente.

Infusión con empuje manual
La velocidad de infusión inicial recomendada no debe exceder de 0,5 ml/min/sitio (30 ml/hora/sitio).
Si se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede aumentar hasta 2,0 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio), según el criterio del profesional sanitario y según lo tolere el paciente.

Tiempos de infusión por empuje manual en función de la velocidad de infusión:

Velocidad de Infusión / Volumen de la Jeringa	0,5 ml/min/sitio (30 ml/hora/sitio)	1 ml/min/sitio (60 ml/hora/sitio)	2 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio)
5 ml	10 min	5 min	2,5 min
10 ml	20 min	10 min	5 min
20 ml	40 min	20 min	10 min

Se recomienda utilizar agujas de calibre 24 o más grandes (es decir, un número de calibre inferior). El uso de agujas más pequeñas (es decir, un número de calibre mayor) puede dificultar el empuje manual de Hizentra. Solo se puede infundir un sitio de infusión por jeringa. Si se requiere la administración de Hizentra con una jeringa adicional, se debe usar una nueva aguja de inyección estéril y se debe cambiar el lugar de infusión.

Las recomendaciones sobre la velocidad máxima de infusión se resumen en la siguiente tabla:

	Velocidad de Infusión	
	Infusión Asistida por Dispositivo	**Infusión con empuje manual**
1ra infusion	≤20 ml/hora/sitio	≤0,5 ml/min/sitio (30 ml/hora/sitio)
Infusiones Posteriores	Según lo tolere el paciente	≤2,0 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio)

Tratamiento en casa
La infusión subcutánea para tratamiento en casa debe comenzarse y monitorearse inicialmente por un profesional de la salud.
El paciente o el cuidador será instruido en el uso de dispositivos de infusión, técnicas de infusión, como mantener un tratamiento diario y la identificación de reacciones adversas graves y las medidas que deben considerar en caso de que se presenten estas reacciones.

Para pacientes en riesgo, administre Hizentra a la dosis y velocidad de infusión mínimas utilizables *(ver también la sección "Advertencias y precauciones para el uso").*

Contraindicaciones
Hizentra está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad sistémica grave o reacciones anafilácticas/anafilaxia al principio activo o a cualquiera de los excipientes de Hizentra.
Hizentra está contraindicado en pacientes con hiperprolinaemia tipo I o II.

Advertencias y precauciones de uso
Vía de administración
Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.
Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección "Forma de administración: Velocidad de infusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante el periodo de infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia
Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal. Las reacciones severas de hipersensibilidad o 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 IgG subcutáneos sigue siendo la única opción, deben cambiarse a Hizentra solo bajo estrecha supervisión médica.
En caso de reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas graves, la administración de Hizentra debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, se debe administrar el tratamiento médico estándar.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:
• no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto
• son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión. Particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o, cuando ha transcurrido un largo intervalo desde la infusión anterior, se debe monitorizar durante la primera infusión y por una hora después de la primera infusión, con el fin de detectar posibles eventos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

Tromboembolismo
Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos se han asociado con el uso de IgG. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos tromboembólicos como: edad avanzada, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluidos antecedentes de aterosclerosis y/o gasto cardíaco alterado), 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 acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de usar Hizentra.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)
Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles
Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus (ver sección "Propiedades/Efectos"). A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Interacciones
Vacunas con virus atenuados vivos
La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Efectos sobre los análisis serológicos
Después de la infusión de IgG, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede dar lugar a una interpretación incorrecta de los resultados del análisis serológico. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocitarios (por ejemplo, la prueba de Coombs).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
Los datos de ensayos clínicos prospectivos relativos al uso de Hizentra en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, Hizentra solo debe administrarse con extrema precaución a las mujeres embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.
El tratamiento continuo de la mujer embarazada asegura la inmunidad pasiva del recién nacido.

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

Fertilidad
La experiencia clínica sugiere que no cabe esperar que la IgG tenga algún efecto nocivo sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No hay evidencia de que las inmunoglobulinas afecten adversamente la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Efectos Indeseables
Resumen del perfil de seguridad
Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n=231), 2 estudios de Fase IV en pacientes con PID (n=74), 1 estudio fase III (n=115), y un studio de extensión (n=82) en pacientes con CIDPcon (total N=502).
Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), *muy raras (≥1/100000, a 1/10000).* Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente *o por infusión*

Categoria MedDRA	RFA Término de Preferencia de MedDRA	Categoria de Frecuencia de RFA por Paciente	*Categoria de Frecuencia de RFA por Infusión*
Infecciones e Infestaciones	Nasofaringitis	Muy Frecuente	*Poco Frecuente*
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hypersensibilidad	Poco Frecuente	*Raro*
	Reacciones Anafilácticas	Desconicida	*Desconocida*
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy Frecuente	*Poco Frecuente*
	Mareo, Migraña	Frecuente	*Rara*
	Temblores (incluyendo hiperactividad psicomotora)	Poco Frecuente	*Rara*
	Meningitis aséptica	Poco Frecuente	*Muy rara*
	Sensación de ardor	Desconocida	*Desconocida*
Trastornos Cardiacos	Taquicardia	Poco Frecuente	*Muy Rara*
Trastornos Vasculares	Hipertensión	Poco Frecuente	*Rara*
	Enrojecimiento	Poco Frecuente	*Rara*
	Eventos Embólicos y Tromboembólicos	Desconocida	*Desconocida*
Trastornos Gastrpintestinales	Diarrea, Dolor Abdominal	Frecuente	*Poco Frecuente*
	Nausea, Vómito	Frecuente	*Rara*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy Frecuente	*Poco Frecuente*
	Prúrito, Urticaria	Frecuente	*Rara*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculosquelético	Frecuente	*Poco Frecuente*
	Artralgia	Frecuente	*Poco Frecuente*
	Espasmo Muscular, Debilidad Mucular	Poco Frecuente	*Rara*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Recciones en el Sitio de Infusión	Muy Frecuente	*Poco Frecuente*
	Fatiga (inclusive malestar), Pirexia	Muy Frecuente	*Poco Frecuente*
	dolor de pecho, enfermedad similar a la influenza, dolor	Muy Frecuente	*Rara*
	Escalofrios (inclusive Hipotermia)	Poco Frecuente	*Rara*
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida	*Desconocida*
Exploraciones complementarias	Incremento de la Creatinina en la Sangre	Desconocida	*Rara*

Perfil de seguridad de volúmenes de infusión más altos por sitio y velocidades de infusión más altas en técnicas de administración de empuje manual y asistida por bombas.
En el estudio que evaluó la seguridad y tolerabilidad de volúmenes de infusión más altos por sitio y velocidades de infusión más altas aplicadas mediante la administración manual y asistida por bomba, se inscribió un total de 49 pacientes con IDP en los 3 grupos correspondientes (ver sección Efectos farmacodinámicos). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia, el tipo o la intensidad de los eventos adversos entre los 3 grupos. Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones locales de intensidad leve o moderada. El número, tipo, intensidad o duración de las reacciones en el sitio local no aumentó con un parámetro de infusión creciente en ninguna de las cohortes de estudio. No se observaron diferencias relevantes entre los subgrupos de IMC ≥/<30 kg/m² (n=14) y edad (>/<18 años). Se toleraron bien velocidades de infusión con bomba de hasta 100 ml/hora/sitio, volúmenes de infusión de hasta 50 ml/sitio y administración de empuje manual con velocidades de flujo de hasta 2,0 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio). El perfil de seguridad fue similar al de estudios PID anteriores.

Perfil de seguridad de la administración cada dos semanas
El perfil de seguridad de la administración cada dos semanas (administración quincenal) en pacientes con PID es similar al de la administración semanal (ver sección Efectos farmacodinámicos).

Efectos de la clase
Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica
En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediatricos y adultos con PID.
Hizentra no se evaluo en estudios clinicos en pacientes pediatricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica
La informacion disponible de los estudios clinicos no mostro ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥65 anos de edad respecto al de los pacientes mas jovenes. La experiencia posterior a la comercializacion de Hizentra en pacientes ≥65 anos de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes mas jovenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas
Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorizacion. Ello permite una supervision continuada de la relacion beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.
Para consultar la informacion relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver el apartado "Advertencias y precauciones de uso".

Sobredosis
Se desconocen las consecuencias de una sobredosis. En caso de sobredosis, se debe controlar de cerca la aparición de reacciones adversas al medicamento y, si es necesario, se deben ofrecer medidas de apoyo.

Propiedades Farmacológicas
Código ATC: J06BA01
Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración extravascular.

Hizentra contiene IgG con un espectro amplio de anticuerpos contra agentes infecciosos. Tiene una distribución de subclases IgG estrechamente proporcional a la del plasma humano. Se conservan las funciones Fc y Fab de la molécula IgG. Por lo general, Hizentra se prepara a partir de mezcla de plasmas humanos procedente de una cantidad no inferior a 1000 donantes por una combinación de fraccionamiento con etanol frío, fraccionamiento con ácido octanóico, combinado con una filtración de profundidad asistida con filtro, y cromatografía de intercambio de aniones.

Mecanismo de acción
Este medicamento suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes contra una gran variedad de agentes bacterianos y víricos. En pacientes inmunodeficientes, las dosis adecuadas de Hizentra pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de anticuerpos IgG hasta los valores normales y, por ende, ayudar a combatir infecciones. No se comprende en su totalidad el mecanismo de acción en CIDP, pero puede incluir efectos inmunomoduladores.

Efectos farmacodinámicos
La seguridad y eficacia de Hizentra en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria ha sido evaluada en 7 estudios fase III, 2 fase IV en pacientes con PID, y un estudio fase III en pacientes con CIDP, incluyendo un estudio de extensión.

PID
En un ensayo fundamental europeo, prospectivo, de etiqueta abierta, un solo brazo y multicéntrico, un total de 51 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 3 y los 60 años, fueron tratados con Hizentra hasta por 41 semanas. La dosis media semanal administrada fue de 119 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 7,99–8,25 g/l. Los sujetos recibieron en total 1831 infusiones semanales de Hizentra.
En el estudio de extensión posterior, un total de 40 pacientes que habían sido tratados previamente en el estudio fundamental (de 4 a 52 años de edad) fueron incluidos y tratados durante un máximo de 46 meses con la misma dosis. Los pacientes recibieron un total de 5405 infusiones semanales de Hizentra.
Se alcanzaron concentraciones mínimas de IgG constantes durante todo el periodo de tratamiento, con concentraciones medias de entre 7,5 y 8,5 g/l, lo que confirmó los resultados del estudio fundamental. La tasa de infecciones bacterianas serias agudas (IBSa) fue de 0,0478 por paciente por año, con un límite superior del intervalo de confianza (IC) del 99% de 0,1252.

En un ensayo en E.U.A., prospectivo de etiqueta abierta, un solo brazo y multicéntrico, un total de 49 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 5 y los 72 años, fueron tratados con Hizentra hasta 15 meses. La dosis media semanal administrada fue de 228 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 12,53 g/l. Los sujetos recibieron en total 2264 infusiones semanales de Hizentra.
En el estudio de extensión llevado a cabo posteriormente en E.U.A., un total de 21 pacientes que habían sido tratados previamente (de entre 5 y 69 años de edad) fueron incluidos y tratados durante un máximo de 87 semanas con la misma dosis. Los pacientes recibieron un total de 1735 infusiones semanales de Hizentra. Se alcanzaron concentraciones mínimas de IgG estables durante todo el periodo de tratamiento, con concentraciones medias de entre 11,71 y 12,76 g/l (media global de 11,98 g/l), lo que confirmó los resultados del estudio fundamental. En ninguno de los pacientes tratados se observaron concentraciones mínimas inferiores a 5 g/l durante el tratamiento. La tasa de IBSa fue de 0,06 por paciente y año, con un límite superior del intervalo de confianza del 99% de 0,257.

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de velocidades de infusión más altas aplicadas mediante la técnica de administración de empuje manual y asistida por bomba, se inscribieron 49 pacientes con PID de 2 a 75 años en un estudio de fase IV abierto, multicéntrico, de brazos paralelos, no aleatorizado y tratados con Hizentra durante al menos 12 semanas (11 pacientes pediátricos de 2 a <18, 35 pacientes adultos de 18 a 65 y 3 pacientes geriátricos de >65 años). En el grupo de pacientes (n=16) que recibió Hizentra mediante la técnica de empuje manual (cohorte velocidad de administración por empuje manual), se administraron de 2 a 7 infusiones por semana con los flujos de 25–30, 60 y 120 ml/hora/sitio correspondiente a 0,5 ml/min, 1,0 ml/min o 2,0 ml/min por sitio (30, 60 o 120 ml/hora/sitio). En el grupo de pacientes (n=18) que recibieron Hizentra mediante administración asistida por bomba (cohorte con veocidad de administración asistida por bomba), se administraron infusiones semanales de Hizentra con una tasa de flujo de 25, 50, 75 y 100 ml/hora/sitio. Además, se evaluaron los volúmenes de infusión más altos de 25, 40 y 50 ml por sitio (cohorte de volumen asistido por bomba) en la administración asistida por bomba de dosis semanales de Hizentra (n=15). En los tres grupos, cada parámetro de infusión se utilizó durante 4 semanas, después de lo cual los pacientes que toleraban la infusión, podían cambiar al siguiente parámetro de infusión más alto.
En general, la tolerabilidad * fue ≥0,98 para todos los niveles de parámetros de infusión en todas las cohortes. El porcentaje de sujetos que respondieron a un parámetro de infusión más alto (=respondedor **) fue: en la cohorte de caudal por empuje manual 100,0% a 30 ml/hora y 60 ml/hora, y 87,5% a 120 ml/hora por sitio; en la cohorte de caudal asistido por bomba 77,8% a 25 ml/hora y 50 ml/hora, 66,7% a 75 ml/hora y 61,1% a 100 ml / hora por sitio; en la cohorte de volumen asistido por bomba 86,7% en 25 ml y 73,3% en 40 ml y 50 ml por sitio. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones mínimas de IgG en suero entre la línea de base el día 1 y al final del estudio en todos los sujetos.

Cohorte	*Parámetro de infusión y tasa de respuesta*				*Tolerabilidad*
Empuje Manual Caudal	*30 ml/hora 100,0%*	*60 ml/hora 100,0%*	*120 ml/hora 87,5%*	*-*	*1,0*
Asistido por Bomba Caudal	*25 ml/hora 77,8%*	*50 ml/hora 77,8%*	*75 ml/hora 66,7%*	*100 ml/hora 61,1%*	*1,0 (0,98–1,0)*
Volumen asistido por bomba	*25 ml 86,7%*	*40 ml 73,3%*	*50 ml 73,3%*	*-*	*1,0*

* Tolerabilidad: número de infusiones sin reacciones locales graves dividido por el número total de infusiones.
** Respondedor:
Cohortes asistidas por bomba: un sujeto que realizó ≥3 infusiones válidas de 4 para un parámetro de infusión.
Cohorte caudal por empuje manual: un sujeto que realizó el número mínimo de infusiones válidas (≥60%) para un nivel de parámetro de infusión.

En un estudio poscomercialización, prospectivo, abierto, de fase IV, cruzado de secuencia única, se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia del régimen de administración quincenal (cada dos semanas) de Hizentra. En la parte I del estudio, 25 sujetos con PID (10 adultos de ≥18 a 66 y 15 pediatras de 6 a <18 años de edad) recibieron una perfusión semanal de Hizentra durante 12 semanas en tratamiento domiciliario (N=309 perfusiones). A partir de entonces, en la parte II, se administró a 24/25 (96%) sujetos con una dosis mensual constante durante hasta 52 semanas en un régimen de tratamiento de administración de Hizentra quincenal en tratamiento domiciliario (N=476). La tasa media anualizada de infecciones por sujeto durante el tratamiento quincenal fue de 1,22 frente a 2,43 en la administración semanal. La tasa anualizada de infección no difirió mucho entre los grupos de edad investigados en el tratamiento quincenal (<12; 12->18; >18).

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Hizentra se han establecido en sujetos pediátricos de 2 a 18 años de edad. Hizentra se evaluó en 68 sujetos pediátricos con PID de 2 a <12 años de edad y en 57 sujetos pediátricos de 12 a <18 años de edad. No hubo diferencias en los perfiles de farmacocinética, seguridad o eficacia, en comparación con los sujetos adultos. No se requirió un ajuste de dosis específico para sujetos pediátricos para alcanzar los niveles séricos deseados de IgG. No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre sujetos adultos y pediátricos.

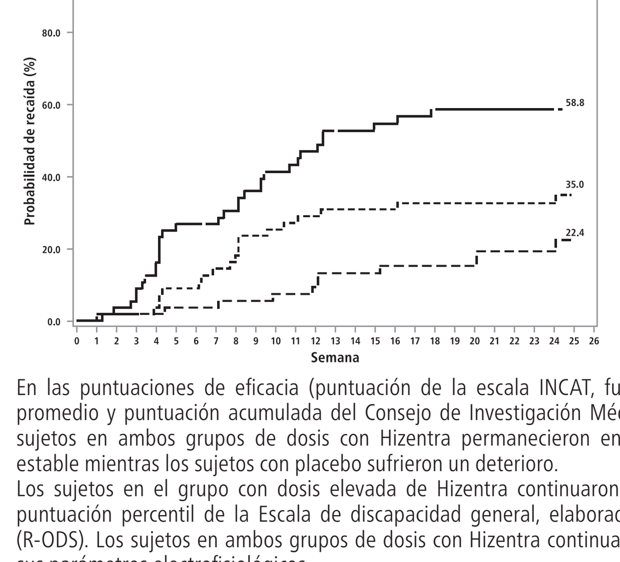
Población geriátrica
No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los sujetos con PID de >65 años de edad y los sujetos con PID de 18 a 65 años de edad. Hizentra se evaluó en los estudios clínicos en 13 pacientes con PID de >65 años de edad.

CIDP
La seguridad, eficacia y tolerabilidad de Hizentra en pacientes con CIDP se han evaluado en un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos PATH [Polineuropatía y tratamiento con Hizentra]. 172 sujetos previamente tratados con IVIg se les administró aleatoriamente a los grupos con 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra semanales, con 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra semanales o con placebo y se continuó por las 24 semanas posteriores. La duración media de exposición a Hizentra fue de 118,9 días en los grupos con 0,2 g/kg de p.c. semanales y 129 días en el grupo con 0,4 g/kg de p.c. semanales (exposición máxima de hasta 167 y 166 días en cada grupo, respectivamente). Los sujetos utilizaron generalmente 4 sitios de infusión en paralelo (hasta 8 sitios en paralelo). En total, 57 sujetos recibieron 1514 infusiones en el grupo con placebo, 57 sujetos recibieron 2007 infusiones en el grupo con 0,2 g/kg de p.c. del grupo Hizentra y 58 sujetos recibieron 2218 infusiones en el grupo con 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra (en total 5739 infusiones).

El criterio de valoración de eficacia principal fue el porcentaje de sujetos que tuvieron una recaída de CIDP (definida como un ≥1 incremento de un punto en la puntuación ajustada de Causa y Tratamiento de Neuropatía Inflamatoria [INCAT, por sus siglas en inglés] en comparación con la puntuación inicial) o fueron retirados por cualquier otro motivo en el período de tratamiento con Hizentra.
Ambas dosis con Hizentra demostraron superioridad por encima del placebo para el criterio de valoración principal. Un porcentaje inferior, estadísticamente significativo, de sujetos tratados con Hizentra, 32,8% para el grupo con 0,4 g/kg de p.c. y 38,6% para el grupo con 0,2 g/kg de p.c., experimentaron una recaída de CIDP o se retiraron por otros motivos en comparación con 63,2% de sujetos tratados con (p<0,001 o p=0,007, respectivamente). Cuando solo se considera la recaída, las tasas de recaída con CIDP fueron 19,0% para 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra y 33,3% para 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra en comparación con 56,1% para placebo (p <0,001 o p=0,012, respectivamente). Por consiguiente, durante el período de tratamiento de hasta 24 semanas con Hizentra evitaron las recaídas en un 81% y 67% de los sujetos en el grupo con 0,4 g/kg de p.c. y 0,2 g/kg de p.c., respectivamente, mientras que en el grupo con placebo 44% de sujetos continuaron sin recaídas.

Se evaluó el tiempo hasta la recaída de CIDP (Figura 2), y las probabilidades correspondientes de recaída de CIDP sobre la base de los cálculos de Kaplan-Meier fueron: placebo, 58,8%; 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra, 35,0%; y 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra, 22,4%. La tasa de riesgo (IC de 95%) para las dosis inferiores y la dosis superior comparada con el placebo fue de 0,48 (0,27; 0,85) y 0,25 (0,12; 0,49), respectivamente.
La diferencia observada entre los grupos con Hizentra de 0,2 g/kg de p.c. y de 0,4 g/kg de p.c. no alcanzó un significado estadístico.

Figura 2. Diagrama de Kaplan/Meier tiempo de recaída de CIDP



En las puntuaciones de eficacia (puntuación de la escala INCAT, fuerza de agarre promedio y puntuación acumulada del Consejo de Investigación Médica (MRC)), los sujetos en ambos grupos de dosis con Hizentra permanecieron en una condición estable mientras los sujetos con placebo sufrieron un deterioro.
Los sujetos en el grupo con dosis elevada de Hizentra continuaron estables en la puntuación percentil de la Escala de discapacidad general, elaborada según Rasch (R-ODS). Los sujetos en ambos grupos de dosis con Hizentra continuaron estables en sus parámetros electrofisiológicos.

En un estudio de fase III, multicéntrico, de 48 semanas de duración, abierto y de extensión se inscribieron 82 pacientes con CIDP provenientes del estudio PATH. El estudio de extensión evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo de la terapia de mantenimiento con Hizentra en dos dosis semanales de 0,2 g/kg y 0,4 g/kg de p.c. Debido al diseño del estudio, el mismo sujeto podía recibir ambas dosis durante el estudio; 72 sujetos recibieron dosis de 0,4 g/kg y 73 sujetos recibieron dosis de 0,2 g/kg durante el período de evaluación de la eficacia. La media del período de evaluación de la eficacia fue de 125,8 días (intervalo: 1–330) en el grupo de 0,2 g/kg, y de 196,1 días (intervalo: 1–330) en el grupo de 0,4 g/kg de p.c. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recaídas con la dosis de 0,4 g/kg de p.c. e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión, tuvieron una tasa de recaída de 5,6% (1/18 pacientes). De todos los pacientes que recibieron la dosis de 0,4 g/kg de p.c. en el estudio de extensión PATH, el 9,7% (7/72 pacientes) tuvo una recaída. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recaída con la dosis de 0,2 g/kg de p.c. e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión, tuvieron una tasa de recaída de 50% (3/6 pacientes). De todos los pacientes que recibieron la dosis de 0,2 g/kg de p.c. en el estudio de extensión, el 47,9% (35/73 pacientes) tuvo una recaída. Fue posible realizar una disminución de la dosis en los pacientes del estudio de extensión, de 0,4 g/kg a 0,2 g/kg de p.c., sin ocurrencia de recaída en 67,9% de los sujetos (19/28 pacientes). Todos los pacientes con recaída se recuperaron dentro de las 4 semanas después del tratamiento con la dosis de 0,4 g/kg de p.c.. La fuerza de agarre, la puntuación acumulada del Consejo de Investigación Médica y el puntaje en centiles de la Escala de discapacidad general, elaborada según Rasch (R-ODS) permanecieron estables, en comparación con los valores iniciales en pacientes que nunca habían sufrido una recaída en el estudio de extensión.

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

Población geriátrica
No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos con CIDP de >65 años de edad y en los sujetos con CIDP de 18 a 65 años de edad. En los estudios clínicos en pacientes con CIDP, 61 sujetos de >65 años de edad recibieron tratamiento con Hizentra.

Farmacocinética
Absorción y distribución
Tras la administración subcutánea de Hizentra, se alcanzan los niveles máximos en suero después de aproximadamente 2 a 3 días. Las concentraciones séricas de IgG en suero total, las subclases de IgG y las IgG específicas se mantuvieron estables a través de los intervalos de dosificación.

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

PID
En un estudio clínico de fase III con Hizentra (n=46), los pacientes lograron niveles mínimos sostenidos (mediana 8,1 g/l) durante un período de 29 semanas al recibir dosis semanales medianas de 0,06 a 0,24 g/kg de p.c.
Las simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos poblacionales sugirieron que se logra una exposición a IgG comparable ($C_{máx}$, $AUC_{0-14días}$, $C_{mín,\ 14\ días}$) cuando la dosis doble semanal de Hizentra se administra cada dos semanas.

Estas simulaciones sugirieron además que se logra una exposición a IgG similar cuando la dosis semanal de mantenimiento de Hizentra se divide en varias dosis (p. ej., 2 veces a la semana, 3 veces a la semana, 5 veces a la semana o a diario).

En caso de que se omitan 2–3 dosis diarias en un régimen de administración diaria continua, en las simulaciones esto da como resultado una mediana de disminución de la concentración sérica de IgG de aproximadamente ≤4% en comparación a la administración diaria continua. Con la administración posterior de las dosis omitidas el primer día de reinicio de la administración, además de la dosis diaria, el perfil de la mediana de concentración se recupera en 2 a 3 días. No obstante, si no se sustituyen las dosis omitidas cuando se reinicia la administración diaria, no se alcanza la situación de equilibrio en la concentración mínima de IgG hasta que hayan transcurrido hasta 5–6 semanas de tratamiento.

En un estudio poscomercialización prospectivo de fase IV que evaluó el régimen de administración quincenal (cada dos semanas) de Hizentra versus la adiministración semanal, la concentración media de IgG en la administración quincenal se mantuvo constante durante y hasta 48 semanas de tratamiento, y se mantuvo constante con las concentracione de IgG s medidas antes del enrolamiento y en el tratamiento semanal. Esto demostró que el régimen de dosificación quincenal de Hizentra proporciona exposiciones de IgG similares para la misma dosis mensual total en comparación con la dosificación semanal.

Concentración sérica de IgG (g/l) por régimen de tratamiento a lo largo del tiempo

Estadística	*Al momento Del diagnóstico (histórico) (N=25)*	*Antes del Enrolamiento § (N=25)*	*Semana 6 Parte I (N=25)*	*Semana 12 Parte II (N=25)*	*Semana 24 Parte II (N=25)*	*Semana 48 Parte II (N=25)*
N con datos De Significado Gemométrico (GM SD)	*24* ***3,51*** *(3,170)*	*21* ***9,89*** *(1,197)*	*17* ***10,16*** *(1,184)*	*19* ***9,92*** *(1,186)*	*20* ***10,20*** *(1,270)*	*19* ***10,10*** *(1,253)*

§ (measured within 6 months before enrolment) GM SD=Geometric Mean Standard Deviation.

En un estudio de fase IV que evaluó los parámetros de infusión de Hizentra más altos en la administración manual y asistida por bomba, se midieron los niveles mínimos de IgG en suero en 49 sujetos con PID al final del estudio en comparación con el valor inicial el día 1 después del enrolamiento. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones mínimas de IgG sérica entre la línea de base el día 1 y al final del estudio.

Niveles valle de IgG en la administración de empuje manual y asistida por bomba

	Grupo de Volumen asistido por bomba (N=15)	***Grupo de Caudal Asistido por Bomba (N=18)***	***Grupo de Caudal por empuje Manual (N=16)***
Nivel mínimo de IgG al inicio (día 1), g/l			
Media (ES)	*10,19 (2,3461)*	*10,40 (2,06)*	*9,36 (2,52)*
Mediana (min, max)	*9,580 (6,94, 16,10)*	*10,100 (7,23, 14,70)*	*9,575 (5,38, 13,90)*
Nivel valle de IgG g/l FDE			
Media (ES)	*10,96 (2,4203)*	*10,62 (1,87)*	*9,58 (2,12)*
Mediana (min, max)	*10,80 (7,27, 15,40)*	*10,60 (7,80, 15,20)*	*9,18 (5,78, 13,00)*

Abreviaciones: FDE=Fin del Estudio; IgG=inmunoglobulina.

Población pediátrica
No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes adultos y pediátricos con PID del estudio.

Población geriátrica
No se observaron diferencias generales en los parámetros farmacocinéticos entre los sujetos con PID de >65 años de edad y los sujetos de 18 a 65 años de edad.

CIDP
En el estudio PATH, los sujetos (n=172) alcanzaron niveles de concentración mínima sostenida durante un período de 24 semanas al recibir dosis semanales de 0,2 g/kg de p.c. y 0,4 g/kg de p.c., respectivamente. La concentración mínima promedio (SD) de IgG después del tratamiento con Hizentra en el grupo con 0,4 g/kg acorde de p.c. fue de 20,4 (3,24) g/l y de 15,4 (3,06) g/l en el grupo con 0,2 g/kg de p.c. Las simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales en el estudio PATH sugieren que se logra una exposición a IgG comparable ($C_{máx}$, $AUC_{0-14días}$, $C_{mín,\ 14\ días}$) cuando la dosis doble semanal de Hizentra se administra cada dos semanas en los pacientes con CIDP. Estas simulaciones sugieren además que una exposición a IgG comparable se logra 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
Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 18 años con CIDP.

Población geriátrica
No se observaron diferencias generales en los parámetros farmacocinéticos entre los sujetos con CIDP de >65 años de edad y los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Datos preclínicos
Las inmunoglobulinas 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 no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

Otra información
Incompatibilidades
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil y precauciones especiales para almacenamiento
Hizentra puede almacenarse hasta la fecha de caducidad indicada después de la palabra EXP en la caja y la etiqueta del frasco. No use el medicamento después de la fecha de expiración (EXP).
Conserve en refrigeración (entre + 2 y + 8 °C). No congelar.
Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.
Conservar el frasco dentro de la caja para protegerlo de la luz.

Vida útil una vez abierto el empaque:
Hizentra está destinado para un solo uso. Dado que la solución no contiene conservantes Hizentra debe administrarse lo antes posible después de abrir el frasco.

Precauciones especiales durante su manejo
Hizentra se presenta como solución lista para usar, en frascos unidosis. El medicamento debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. La solución debe ser clara y de color amarillo pálido a café ligero. No deben utilizarse soluciones que estén turbias o contengan partículas.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Presentaciones
Caja con un frasco de 5 ml (1 g), 10 ml (2 g) o 20 ml (4 g) de solución.

Fabricado por:
CSL Behring AG
Bern, Suiza.

Fecha de la revisión del texto
Junio de 2019

Nota: Hizentra® es una marca comercial de CSL Behring AG registrada en muchos países.

61632V02/192