

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Inmunoglobulina Humana Normal

Solución para inyección subcutánea

### **CSL Behring**

#### **Nombre del Medicamento**

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<sub>1</sub> 68 %, IgG<sub>2</sub> 27 %, IgG<sub>3</sub> 3 %, IgG<sub>4</sub> 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 inmunoglobulina del tipo G (IgG) (20 % solución).

Hizentra tiene una osmolalidad de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

La solución es clara. El color puede variar de amarillo pálido a café ligero.

#### **Indicaciones Terapéuticas**

Terapia sustitutiva administrada por vía subcutánea 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.

Hizentra Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RWN 15257 el 12-JUL-19

(Rev.:13-Jul-2018 CCDS V 4.0, par)

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, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

#### 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 los 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").

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a los niveles deseados.

#### Terapia inmunomoduladora en pacientes con 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. 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.

Hizentra Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RWN 15257 el 12-JUL-19

(Rev.:13-Jul-2018 CCDS V 4.0, par)

### Posología para niños y adolescentes

La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

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.

### **Forma de administración**

Hizentra debe administrarse únicamente por vía subcutánea.

Hizentra se puede inyectar 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 en adultos y >5-15 ml en niños), se podría recomendar su administración en múltiples sitios. 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.

### *Tratamiento en casa*

La perfusión subcutánea para tratamiento en casa debe comenzarse y monitorearse inicialmente por un profesional de la salud. El paciente o el cuidador serán instruidos en el uso de dispositivos de perfusión, técnicas de perfusión, 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.

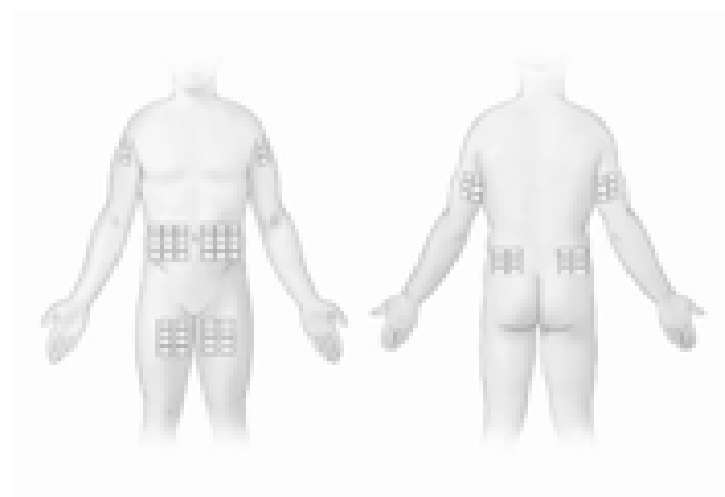


Figura 1. Posibles sitios para infusión de Hizentra.

### **Velocidad de perfusión**

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente y no debe exceder de 20 ml/hora/sitio. En caso de buena tolerancia (ver también sección “Advertencias y precauciones para el uso”), la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora/sitio para las dos siguientes infusiones. Posterior a esto, la velocidad de la infusión puede aumentarse adicionalmente según lo tolere el paciente.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver la sección “Composición”).  
Hiperprolinemia tipo I o II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

### **Advertencias y precauciones especiales 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 *shock*.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección “Posología/Forma de administración: Velocidad de perfusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la perfusión.

#### Hipersensibilidad/anafilaxia

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión-inicial lenta del producto ( $\leq 15$  ml/hora/sitio).
  - son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración.
- Durante la perfusión y al menos una hora después, 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 haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección.

En caso de *shock*, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

#### Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardíaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en 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 del uso de inmunoglobulinas.

#### 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 perfusión 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), recuentos de reticulocitos y análisis de haptoglobina.

## **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 sólo 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**

La influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada por algunas reacciones adversas relacionadas con Hizentra. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento, deben esperar a que éstas se resuelvan antes de conducir o 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) y en 2 estudios fase III en pacientes con CIDP (n = 197) con Hizentra (total N = 428).

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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). 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 post-comercialización, tasa de reporte por paciente**

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	RFA Término de preferencia de MedDRA	Categoría de frecuencia de RFA
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Nasofaringitis	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
<b>Trastornos cardíacos</b>	Taquicardia	Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Dolor musculoesquelético (inclusive espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
	Artralgia	Frecuente



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones en sitio de infusión,	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, enfermedad similar a la influenza, dolor	Frecuente
	Escalofríos (inclusive hipotermia)	Poco frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
<b>Exploraciones complementarias</b>	Incremento de la creatinina en la sangre	Poco frecuente

### ***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 pediátricos y adultos con IDP

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

### ***Población geriátrica***

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes  $\geq 65$  años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes  $\geq 65$  años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

### ***Reporte de sospechas de reacciones adversas***

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

### ***Sobredosis***

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

### ***Propiedades/Efectos***

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 1.000 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***

#### ***IDP***

La seguridad y eficacia de Hizentra en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria ha sido evaluada en cuatro estudios prospectivos abiertos, de un solo brazo y estudios multicéntrico en Europa y E.U.A.

En un ensayo fundamental europeo, 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., 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.

### **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  $\geq 1$  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.

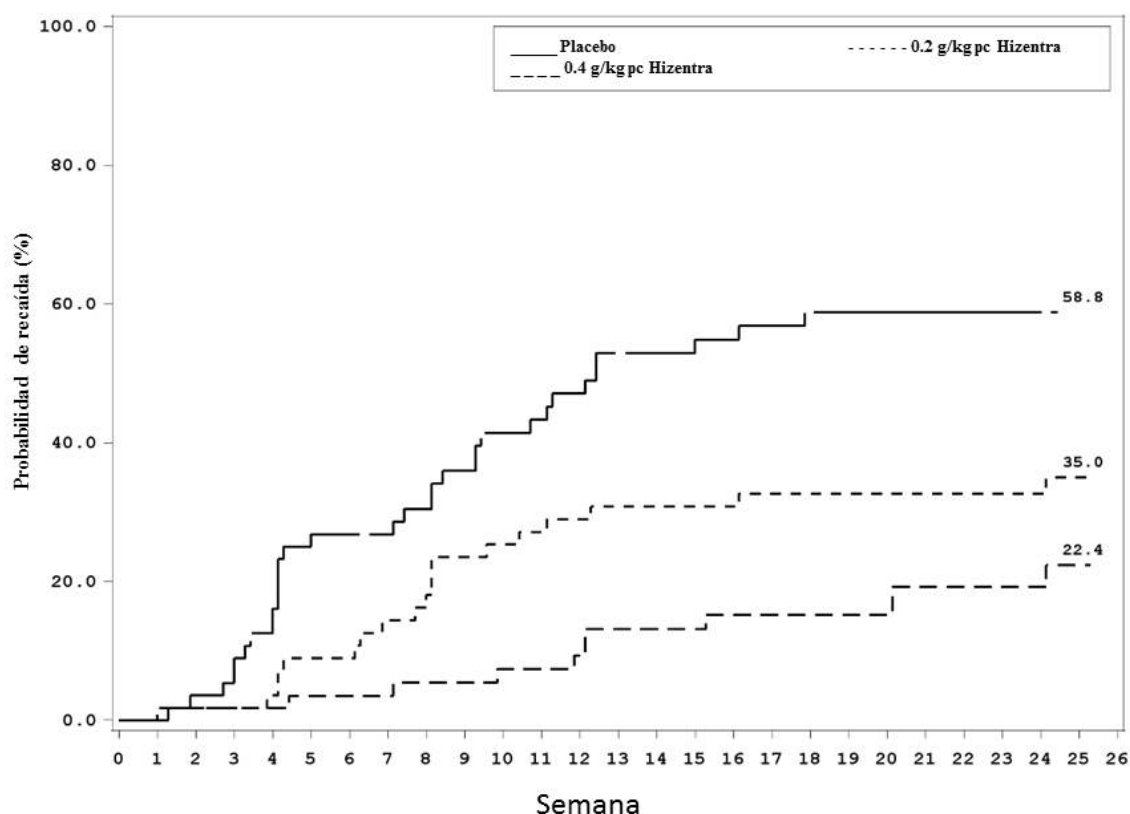
Ambas dosis con Hizentra demostraron superioridad por encima del placebo para el criterio de valoración principal. Un porcentaje inferior, estadísticamente significativo, de sujetos tratados con Hizentra, 32,8 % para el grupo con 0,4 g/kg de p.c. y 38,6 % para el grupo con 0,2 g/kg de p.c.,

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), 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.

### ***Población pediátrica***

En los grupos de pacientes pediátricos, de 2 a 16 años de edad, se ha establecido la seguridad y efectividad de Hizentra. Se evaluó en 10 pacientes pediátricos con PID (3 niños y 7 adolescentes) en el estudio desarrollado en los E.U.A. y en 23 pacientes pediátricos con PID (18 niños y 5 adolescentes) en Europa. No hubo diferencias en los perfiles farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia al compararlos con adultos. No hubo requisitos específicos en las dosis de la población pediátrica para alcanzar los niveles séricos de IgG deseados.

No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre los pacientes adultos y pediátricos del estudio.

### ***Población geriátrica***

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

### **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 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 sugieren que se logra una exposición a IgG comparable ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-14\text{días}}$ ,  $C_{\text{mín}}$ , 14 días) cuando la dosis doble semanal de Hizentra se administra cada dos semanas.

Estas simulaciones sugieren 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  $\leq 4\%$  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.

#### ***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 Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RWN 15257 el 12-JUL-19

(Rev.:13-Jul-2018 CCDS V 4.0, par)

Hizentra en el grupo con 0,4 g/kg acorde de p.c. fue de 20,6 (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 ( $C_{\max}$ , AUC 0-14 días,  $C_{\min}$ , 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.

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

#### Población pediátrica

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

#### **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).

No almacenar a temperatura superior a 25 °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 Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RWN 15257 el 12-JUL-19

(Rev.:13-Jul-2018 CCDS V 4.0, par)

Hizentra se presenta como solución lista para usar, en frascos unidosos.

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**

Julio 2018