

Hizentra®

imunoglobulina humana

APRESENTAÇÕES

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

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

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

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

imunoglobulina humana..... 200 mg

(proteína humana plasmática com pelo menos 98% de IgG)

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

A porcentagem aproximada das subclasses de IgG é: IgG₁ 69%, IgG₂ 26%, IgG₃ 3%, IgG₄ 2%.

O conteúdo máximo de IgA é de 50 µg/mL.

A osmolalidade é de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

Hizentra® é essencialmente livre de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hizentra® é indicado para:

Terapia de reposição de imunoglobulinas em adultos e crianças/adolescentes (faixa de 0 a 18 anos) em:

Síndrome de imunodeficiência primária (IDP) com produção insuficiente de anticorpos:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas;
- Imunodeficiência variável comum;
- Imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich;
- Deficiências de subclasses de IgG com infecções recorrentes.
- Hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo (MM) ou leucemia linfocítica crônica (LLC).

Terapia imunomoduladora (adultos exclusivamente):

- **Hizentra®** é indicado para tratamento em pacientes adultos com polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) como terapia de manutenção para prevenir a recidiva da disfunção e perda neuromuscular, em pacientes previamente estabilizados com imunoglobulina intravenosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imunodeficiência primária (IDP)

A segurança e a eficácia de **Hizentra®** em indivíduos com IDP foi avaliada em 4 estudos prospectivos abertos, de braço único e multicêntricos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA).

Estudos Europeus

Em um estudo prospectivo aberto, de braço único e multicêntricos, realizado na Europa, 51 indivíduos adultos e pediátricos com IDP mudaram do tratamento mensal com imunoglobulina intravenosa (IGIV) (31 indivíduos) ou semanal com imunoglobulina subcutânea (IGSC) (20 indivíduos) para o tratamento semanal com **Hizentra®**. Um total de 51 indivíduos com IDP com idade entre 3 a 60 anos foram tratados com **Hizentra®** por até 41 semanas. Os indivíduos receberam no total 1.831 infusões semanais de **Hizentra®**.

Para os 46 indivíduos na análise de eficácia, a dose média semanal no período de eficácia foi de 120,1 mg/kg (intervalo de 59 a 243 mg/kg), que foi 104% da dose equivalente de IGIV semanal ou IGSC semanal. Os níveis de IgG mantidos em concentrações médias de 7,99 a 8,25 g/L foram assim alcançados ao longo do período de tratamento.

Nenhum dos indivíduos apresentou uma infecção bacteriana aguda grave durante o período de eficácia, resultando em uma taxa anual de 0 (limite de confiança unilateral superior a 99% de 0,192) infecção bacteriana aguda grave por indivíduo. A taxa anual de qualquer infecção foi de 5,18 infecções por indivíduo durante o período de eficácia.

Estudos nos EUA

Um estudo clínico prospectivo, aberto, multicêntrico e de braço único realizado nos EUA avaliou a eficácia, tolerabilidade e segurança do **Hizentra**[®] em 49 indivíduos adultos e pediátricos com IDP. Indivíduos que anteriormente receberam tratamento mensal com imunoglobulina intravenosa (IGIV) foram transferidos para a administração subcutânea semanal de **Hizentra**[®] por 15 meses. Após um período de “wash-in/wash-out” de 3 meses, os indivíduos receberam um ajuste de dose para alcançar uma “AUC” equivalente à da sua dose de IGIV anterior e continuaram o tratamento por um período de eficácia de 12 meses. As análises de eficácia incluíram 38 indivíduos na população de intenção de tratar modificada (MITT). A população MITT consistiu em indivíduos que concluíram o período de “wash-in/wash-out” e receberam pelo menos uma infusão de **Hizentra**[®] durante o período de eficácia.

Embora 5% das doses administradas não pudessem ser verificadas, a mediana das doses semanais de **Hizentra**[®] variou de 72 a 379 mg/kg de peso corporal durante o período de eficácia. A dose média foi de 213,2 mg/kg, que foi 149% da dose anterior de IGIV. Os indivíduos receberam um total de 2.264 infusões semanais de **Hizentra**[®].

No estudo, o número de locais de infusão por infusão variou de 1 a 12. Em 73% das infusões, o número de locais de infusão foi de 4 ou menos. Até 4 locais de infusão simultâneos foram permitidos usando 2 bombas; no entanto, mais de 4 locais poderiam ser usados consecutivamente durante uma infusão. A velocidade de infusão não excedeu 50 mL por hora para todos os locais de infusão combinados. Durante o período de eficácia, a duração mediana de uma infusão semanal variou de 1,6 a 2,0 horas.

O estudo avaliou a taxa anual de infecções bacterianas graves, definidas como pneumonia bacteriana, bacteremia/septicemia, osteomielite/artrite séptica, meningite bacteriana e abscesso visceral. O estudo também avaliou a taxa anual de quaisquer infecções, o uso de antibióticos para infecção (profilaxia ou tratamento), os dias sem comparecer ao trabalho/escola/jardim de infância/creche ou a incapacidade de realizar atividades normais devido a infecções, as hospitalizações devido a infecções e os níveis séricos mínimos de IgG.

A Tabela 1 resume os resultados de eficácia para indivíduos no período de eficácia (população MITT) do estudo. Nenhum indivíduo apresentou infecções bacterianas graves nesse estudo.

Tabela 1. Resumo dos Resultados de Eficácia (População MITT)

Número de indivíduos (período de eficácia)	38
Número total de dias do indivíduo	12.697
Infecções	
Taxa anual de infecções bacterianas graves *	0 infecções bacterianas graves por indivíduo-ano [†]
Taxa anual de qualquer infecção	2,76 infecções por indivíduo-ano [‡]
Uso de antibiótico para infecção (profilaxia ou tratamento)	
Número de indivíduos (%)	27 (71,1)
Taxa anual	48,5 dias por indivíduo-ano
Número total de dias do indivíduo	12.605
Dias sem comparecer ao trabalho/escola/jardim de infância/creche ou incapaz de realizar atividades normais devido à infecção	
Número de dias (%)	71 (0,56)
Taxa anual	2,06 dias por indivíduo-ano
Hospitalizações devido a infecções	
Número de dias (%)	7 (0,06) [§]
Taxa anual	0,2 dias por indivíduo-ano

* Definidas como pneumonia bacteriana, bacteremia/septicemia, osteomielite/artrite séptica, meningite bacteriana e abscesso visceral.

[†] Limite de confiança superior de 99%: 0,132.

[‡] Limites de confiança de 95%: 2,235; 3,370.

[§] Baseado em 1 indivíduo.

A média dos níveis mínimos de IgG aumentou em 24,2%, de 1.009 mg/dL antes do estudo para 1.253 mg/dL durante o período de eficácia.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Hizentra**[®] foram estabelecidas em indivíduos pediátricos com 2 a 18 anos de idade.

Hizentra[®] foi avaliado em 54 indivíduos pediátricos com IDP com 2 a < 12 anos de idade e em 45 indivíduos pediátricos com 12 a < 18 anos de idade. Não houve diferenças nos perfis de farmacocinética, segurança e eficácia em comparação com indivíduos adultos. Não foram necessários ajustes de doses específicos para indivíduos pediátricos para atingir os níveis séricos desejados de IgG.

Não foram observadas diferenças nas propriedades farmacodinâmicas entre os indivíduos adultos e pediátricos do estudo.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre os indivíduos com IDP >65 anos de idade e indivíduos com IDP de 18 a 65 anos de idade. Nos estudos clínicos, **Hizentra**[®] foi avaliado em 9 indivíduos com IDP >65 anos de idade.

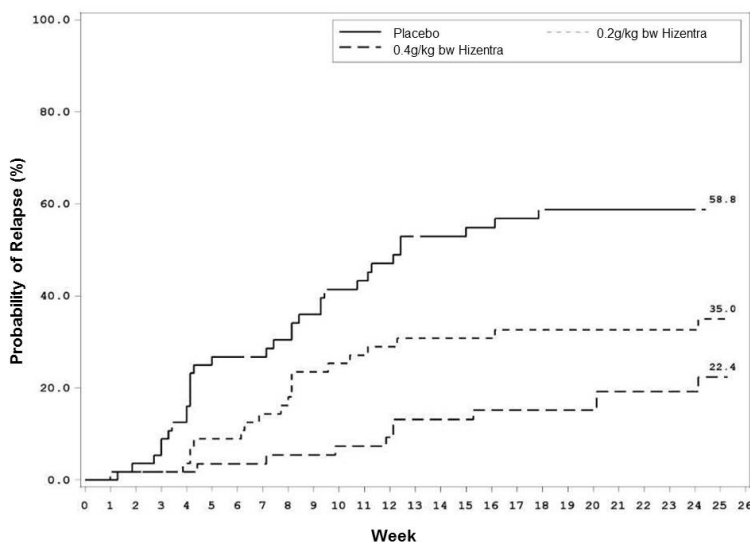
Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

A segurança, eficácia e tolerabilidade de **Hizentra**[®] em indivíduos com PIDC foram avaliadas em estudo fase 3 de grupo paralelo controlado por placebo, duplo-cego randomizado, “PATH [Polyneuropathy and Treatment with **Hizentra**[®]]”. Cento e setenta e dois indivíduos previamente tratados com imunoglobulina intravenosa foram randomizados para os grupos de 0,2 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] por semana, 0,4 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] por semana ou placebo, e acompanhados durante as 24 semanas seguintes. A duração média da exposição foi de 118,9 dias no grupo de 0,2 g/kg de peso corporal e 129 dias no grupo de 0,4 g/kg de peso corporal (exposição máxima até 167 e 166 dias em cada grupo, respectivamente). Os indivíduos geralmente utilizaram 4 locais de infusão em paralelo (até 8 locais em paralelo). No total, 57 indivíduos receberam 1.514 infusões no grupo placebo, 57 indivíduos receberam 2.007 infusões no grupo de 0,2 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] e 58 indivíduos receberam 2.218 infusões no grupo de 0,4 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] (no total 5.739 infusões). Os indivíduos realizaram a infusão de uma média de 20 mL por local de infusão (máximo: 50 mL/local) com uma taxa de infusão de 20 mL/hora (máximo: 50 mL/hora) e volumes de até 140 mL por sessão de infusão. O tempo de infusão foi de aproximadamente 1 hora.

O desfecho primário de eficácia foi a porcentagem de sujeitos que apresentaram recidiva de PIDC (definido como ≥ 1 ponto de aumento no “score” INCAT ajustado (“score” para Causas e Tratamentos de Neuropatia Inflamatória) em comparação com a linha de base) ou foram retirados por qualquer outro motivo no período de tratamento de **Hizentra**[®]. Ambas as doses de **Hizentra**[®] demonstraram superioridade em relação ao placebo para o desfecho primário. Uma porcentagem menor estatisticamente significativa de indivíduos tratados com **Hizentra**[®], 32,8% para 0,4 g/kg de peso corporal e 38,6% para 0,2 g/kg de peso corporal, teve recidiva da PIDC ou foi retirado por outras razões, em comparação com 63,2% de indivíduos tratados com placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,007$, respectivamente). Ao considerar apenas a recidiva, as taxas foram 19,0% para 0,4 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] e 33,3% para 0,2 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®] em comparação com 56,1% para o placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,012$, respectivamente). Por conseguinte, durante o período de tratamento de até 24 semanas, **Hizentra**[®] impediu a recidiva em 81% e 67% dos indivíduos do grupo de 0,4 g/kg de peso corporal e de 0,2 g/kg de peso corporal, respectivamente, enquanto no grupo placebo 44% dos indivíduos continuavam livres de recidivas.

O tempo para a recidiva de PIDC (Figura 1) foi avaliado e as probabilidades correspondentes para a recidiva da PIDC com base nas estimativas de Kaplan-Meier foram: placebo, 58,8%; 0,2 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®], 35,0%; e 0,4 g/kg de peso corporal de **Hizentra**[®], 22,4%. As taxas de risco (IC 95%) para a dose mais baixa e a dose mais elevada em comparação com o placebo foram 0,48 (0,27; 0,85) e 0,25 (0,12; 0,49), respectivamente.

A diferença observada entre os grupos de 0,2 g/kg de peso corporal e de 0,4 g/kg de peso corporal não atingiu significância estatística.



Nas escalas de eficácia (“score” INCAT, força de preensão média e “score” médio da soma do “Medical Research Council (MRC)”) os indivíduos em ambos os grupos de dose de **Hizentra**[®] permaneceram estáveis enquanto os indivíduos no grupo placebo se deterioraram. Os indivíduos do grupo da dose alta de **Hizentra**[®] permaneceram estáveis nos percentis da pontuação da Escala de Incapacidade Global baseada no modelo Rasch. Os indivíduos em ambos os grupos de dose de **Hizentra**[®] permaneceram com parâmetros eletrofisiológicos estáveis.

Um estudo de extensão aberto de fase 3, multicêntrico, de 48 semanas incluiu 82 indivíduos com PIDC do estudo PATH. O estudo de extensão investigou a segurança e a eficácia de longo prazo da terapia de manutenção com **Hizentra**[®] nas duas doses semanais, 0,2 g/kg e 0,4 g/kg de peso corporal. Devido ao desenho do estudo, o mesmo indivíduo poderia receber as duas doses durante o estudo; 72 indivíduos receberam doses de 0,4 g/kg e 73 indivíduos receberam doses de 0,2 g/kg durante o período da avaliação de eficácia. O período médio da avaliação de eficácia foi de 125,8 dias (intervalo: 1-330) no grupo de 0,2 g/kg e 196,1 dias (intervalo: 1-330) no grupo de 0,4 g/kg de peso corporal. Os indivíduos que concluíram o estudo piloto PATH sem recidiva com a dose de 0,4 g/kg de peso corporal e receberam inicialmente essa dose no estudo de extensão apresentaram uma taxa de recidiva de 5,6% (1/18 indivíduos). Para todos os indivíduos que receberam 0,4 g/kg de peso corporal no estudo de extensão PATH, 9,7% (7/72 indivíduos) apresentaram uma recidiva. Os indivíduos que concluíram o estudo PATH sem recidiva na dose de 0,2 g/kg de peso corporal e inicialmente receberam essa dose no estudo de extensão apresentaram uma taxa de recidiva de 50% (3/6 indivíduos). Para todos os indivíduos que receberam 0,2 g/kg de peso corporal no estudo de extensão, 47,9% (35/73 indivíduos) apresentaram uma recidiva. Reduzir a titulação de indivíduos no estudo de extensão da dose de 0,4 g/kg para 0,2 g/kg de peso corporal sem ocorrência de recidiva foi possível em 67,9% dos indivíduos (19/28 indivíduos). Todos os indivíduos recidivantes se recuperaram dentro de 4 semanas após o tratamento com a dose de 0,4 g/kg de peso corporal. A força de preensão, “score” da soma do MRC e “score” da Escala de Incapacidade Global baseada no modelo Rasch permaneceram estáveis em comparação com o valor basal para indivíduos que nunca apresentaram uma recidiva no estudo de extensão.

População pediátrica

Hizentra[®] não foi avaliado nos estudos clínicos em indivíduos pediátricos com PIDC com menos de 18 anos de idade.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre indivíduos com PIDC >65 anos de idade e indivíduos com 18 a 65 anos de idade. Nos estudos clínicos com indivíduos com PIDC, 61 indivíduos > 65 anos de idade foram tratados com **Hizentra**[®].

Referências bibliográficas

1. Jolles S, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo JP, Wasserman RL. Long-term efficacy, safety, and tolerability of **Hizentra**[®] for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol*. 2014 Feb;150(2):161-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.008. Epub 2013 Oct 26.
2. *Clin Immunol*. 2011 Oct;141(1):90-102. doi: 10.1016/j.clim.2011.06.002. Epub 2011 Jun 12. Efficacy and safety of **Hizentra**[®] in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Jolles S1, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, Belohradsky BH, Wahn V, Neufang-Hüber J, Zenker O, Grimbacher B.
3. *J Clin Immunol*. 2011 Oct;31(5):752-61. doi: 10.1007/s10875-011-9557-z. Epub 2011 Jun 15. Efficacy and safety of **Hizentra**[®], a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. Borte M1, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, Zenker O, Neufang-Hueber J, Belohradsky B.
4. *Clin Immunol*. 2014 Feb;150(2):161-9. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.008. Epub 2013 Oct 26. Long-term efficacy, safety, and tolerability of **Hizentra**[®] for treatment of primary immunodeficiency disease. Jolles S1, Borte M2, Nelson RP Jr3, Rojavin M4, Bexon M5, Lawo JP6, Wasserman RL7.
5. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2. Epub 2017 Nov 6. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. van Schaik IN1, Bril V2, van Geloven N3, Hartung HP4, Lewis RA5, Sobue G6, Lawo JP7, Praus M7, Mielke O7, Durn BL8, Cornblath DR9, Merkies ISJ10; PATH study group.
6. *Trials*. 2016 Jul 25;17(1):345. doi: 10.1186/s13063-016-1466-2. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (The PATH Study): study protocol for a randomized controlled trial. van Schaik IN1, van Geloven N2, Bril V3, Hartung HP4, Lewis RA5, Sobue G6, Lawo JP7, Mielke O7, Cornblath DR8, Merkies IS9; PATH study group.
7. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
8. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.

9. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
10. Gabor EP, Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:1130.
11. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Trans Med Rev* 2003;17:241-251.
12. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1788-1793.
13. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
14. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;15:3789.
15. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
16. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
17. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-268.
18. Stucki M, Boschetti N, Schäfer W, et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product. *Biologicals* 2008;36:239-247.
19. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. *Lancet* 1972;1:1208-1212.
20. Waniewski I, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of γ -globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14:90-97.
21. Bavaresco CS, Streck EL, Netto CA, et al. Chronic hyperprolinemia provokes a memory deficit in the Morris Water Maze Task. *Metabolic Brain Disease* 2005;20:73-80.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Hizentra[®] contém principalmente imunoglobulina humana do tipo G (IgG), com um amplo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

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

Mecanismo de ação

Hizentra[®] fornece um amplo espectro de anticorpos IgG opsonizantes e neutralizantes contra uma ampla variedade de agentes bacterianos e virais. Na imunodeficiência, doses adequadas de **Hizentra**[®] podem restaurar os níveis baixos anormais de anticorpo IgG para o intervalo normal e, assim, auxiliar contra infecções.

O mecanismo de ação na polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) não foi completamente compreendido, mas pode incluir efeitos imunomodulatórios.

Dados pré-clínicos

Imunoglobulinas IgG são um constituinte normal do corpo humano. A prolina é um aminoácido fisiológico, não essencial.

A segurança de **Hizentra**[®] foi avaliada em vários estudos pré-clínicos, com referência particular ao excipiente prolina. Os dados não clínicos não revelaram risco especial para humanos com base em estudos de segurança farmacológica e toxicidade.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração subcutânea de **Hizentra**[®], os níveis séricos máximos são atingidos em aproximadamente 2 a 3 dias. As concentrações séricas de IgG total, subclasses de IgG e IgG específicas, são estáveis ao longo do intervalo de administração.

Eliminação

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

Estudos Clínicos

Tratamento da Imunodeficiência Primária

A farmacocinética (PK) de **Hizentra**[®] foi avaliada em um subestudo de PK de indivíduos (14 adultos, 1 indivíduo pediátrico de 6 a <12 anos de idade e 3 adolescentes de 12 e <16 anos de idade) com IP participando do estudo de eficácia e segurança de 15 meses. Todos os indivíduos de PK foram tratados anteriormente com Privigen[®] (solução

intravenosa de imunoglobulina a 10%) e mudaram para o tratamento subcutâneo semanal com **Hizentra**[®]. Após um período de “wash-in/wash-out” de 3 meses, as doses foram ajustadas individualmente com o objetivo de fornecer uma exposição sérica sistêmica de IgG (área sob a curva de concentração sérica de IgG vs tempo; “AUC”) não inferior à da dose de IGIV equivalente à administração semanal anterior. A Tabela 2 resume os parâmetros PK para os indivíduos no subestudo após o tratamento com **Hizentra**[®] e IGIV.

Tabela 2. Parâmetros Farmacocinéticos de Hizentra[®] e IGIV, Estudo da IP nos EUA

	Hizentra[®]	IGIV* (Privigen[®])
Número de indivíduos	18	18
Dose* (mg/kg)		
Média	228	152
Faixa	141-381	86-254
Níveis máximos de IgG (mg/dL)		
Média	1616	2564
Faixa	1090-2825	2046-3456
Níveis mínimos de IgG (mg/dL)		
Média	1448	1127
Faixa	952-2623	702-1810
“AUC”† (dia x mg/dL)		
Média	10560	10320
Faixa	7210-18670	8051-15530
CL‡ (mL/dia/kg)		
Média	2,2	1,3§
Faixa	1,2-3,7	0,9-2,1

“AUC”, área sob a curva; CL, *clearance*.

* Para IGIV: dose semanal equivalente.

† Padronizado para um período de 7 dias.

‡ *Clearance* aparente (CL/F) para **Hizentra**[®] (F = biodisponibilidade)

§ Baseado em n = 25 do estudo da PI com Privigen nos EUA.

Para os 19 indivíduos que concluíram o período de “wash-in/wash-out”, o ajuste médio da dose para **Hizentra**[®] foi 153% (faixa: 126% a 187%) da dose de IGIV equivalente à administração semanal anterior. Após 12 semanas de tratamento com **Hizentra**[®] nessa dose ajustada individualmente, as determinações finais da “AUC” no estado de equilíbrio foram realizadas em 18 dos 19 indivíduos. A razão da média geométrica das “AUCs” no estado de equilíbrio, padronizada para um período de tratamento semanal, para o tratamento com **Hizentra**[®] vs IGIV foi de 1,002 (faixa: 0,77 a 1,20) com um limite de confiança de 90% de 0,951 a 1,055 para os 18 indivíduos.

Com **Hizentra**[®], os níveis séricos máximos são menores (1616 vs 2564 mg/dL) do que aqueles alcançados com IGIV, enquanto os níveis mínimos são geralmente maiores (1448 vs 1127 mg/dL). Em contrapartida ao IGIV administrado a cada 3 a 4 semanas, a administração subcutânea semanal resulta em níveis séricos de IgG no estado de equilíbrio relativamente estáveis. Após os indivíduos terem alcançado o estado de equilíbrio com a administração semanal de **Hizentra**[®], os níveis séricos máximos de IgG foram observados após a média de 2,9 dias (faixa: 0 a 7 dias) em 18 indivíduos.

A Tabela 3 resume os parâmetros PK no estado de equilíbrio para os indivíduos pediátricos (grupos etários: 6 a <12 anos e 12 a <16 anos) e adultos (≥16 anos) no estudo europeu com **Hizentra**[®] após o tratamento semanal. Parâmetros PK pediátricos são semelhantes aos dos indivíduos adultos; assim, exigências de dose específicas para os indivíduos pediátricos não são necessárias para a administração de **Hizentra**[®].

Tabela 3. Parâmetros Farmacocinéticos Pediátricos de Hizentra[®], Estudo Europeu da IP

	Grupo Etário			Total (n=23)
	6 a <12 anos (n=9)	12 a 16 anos (n=3)	16 a <65 anos (n=11)	
Dose (mg/kg)				
Média	120	115	117	118
Faixa	71-170	72-150	87-156	71-170
Níveis mínimos de IgG (mg/dL)				
Média	731	764	754	746
Faixa	531-915	615-957	505-898	505-957

“AUC” _{0-7 d} (dia x mg/dL)				
Média	5230	5491	5452	5370
Faixa	3890-6950	4480-6750	3860-6810	3860-6950
CL (mL/dia/kg)				
Média	2,19	2,17	2,30	2,23
Faixa	1,57-3,05	1,38-3,34	1,82-3,01	1,38-3,34

“AUC”_{0-7d}, área sob a curva para o intervalo de administração de 7 dias; CL, *clearance* aparente (CL/F) (F = biodisponibilidade).

Modelo e Simulação da Farmacocinética

Administração Quinzenal (a cada 2 Semanas) ou Mais Frequente

A caracterização farmacocinética da administração quinzenal ou mais frequente de **Hizentra**[®] foi realizada usando modelo e simulação baseados na PK da população. Os dados de concentração sérica de IgG consistiram de 3837 amostras de 151 indivíduos pediátricos e adultos com PI de quatro estudos clínicos de IGIV (Privigen[®]) e/ou **Hizentra**[®]. Dos 151 indivíduos, 94 eram adultos (63 dos estudos clínicos com **Hizentra**[®]) e 57 eram indivíduos pediátricos (32 dos estudos clínicos com **Hizentra**[®]). Em comparação com a administração semanal, o modelo e simulação da PK previram que a administração de **Hizentra**[®] quinzenalmente, o dobro em relação à dose semanal, resultaria em exposição à IgG comparável [“AUCs” equivalentes, com valor máximo de IgG ligeiramente maior (C_{max}) e valor mínimo ligeiramente menor (C_{min})]. Além disso, o modelo e a simulação da PK previram que, para a mesma dose semanal total, as infusões de **Hizentra**[®] administradas 2, 3, 5 ou 7 vezes por semana (administração frequente) resultam em exposições à IgG comparáveis às doses semanais [“AUCs” equivalentes, com valor máximo de IgG ligeiramente menor (C_{max}) e valor mínimo ligeiramente maior (C_{min})]. A administração frequente reduz a variação de máximo-mínimo nos níveis séricos de **Hizentra**[®], resultando em exposições à IgG mais prolongadas. Consulte a Tabela 4 (colunas para “AUC”, C_{max} e C_{min}).

Se 2 a 3 doses diárias são esquecidas na administração diária contínua, isso resulta em simulações na redução mediana do nível sérico de IgG de aproximadamente $\leq 4\%$ em comparação com a administração diária consistente. Na administração subsequente das doses esquecidas no primeiro dia, além da dose diária, quando a dose diária é retomada, o perfil de concentração mediana é recuperado dentro de 2 a 3 dias. No entanto, se as doses esquecidas não forem compensadas quando a dose for reiniciada, os níveis mínimos de IgG no estado de equilíbrio podem ser alcançados pela primeira vez após um período de tratamento de 5 a 6 semanas.

Previsão de Níveis Mínimos após as Mudanças de Regime

O modelo e a simulação da PK também previram mudanças nos níveis mínimos após a troca de (a) IGIV mensal para a administração semanal ou quinzenal de **Hizentra**[®], (b) administração semanal para quinzenal de **Hizentra**[®], ou (c) administração semanal para mais frequente. A Tabela 4 (última coluna) mostra as alterações previstas nos níveis mínimos de IgG no estado de equilíbrio após a troca entre os vários regimes de administração.

Tabela 4. Razões Previstas* [Mediana (5°, 95° percentis)] de “AUC”, C_{max} e C_{min} e Alterações nos Níveis Mínimos de IgG após a Troca entre os Regimes de Administração de IgG para Deficiência Imunológica Humoral Primária

Troca de Regime de Administração de IgG		“AUC”	C_{max}	C_{min}	Alteração Prevista no Valor Mínimo [†]
De:	Para:				
IGIV	Hizentra [®] Semanal	0,97 (0,90, 1,04)	0,68 (0,60, 0,76)	1,16 (1,07, 1,26)	16% de aumento
IGIV	Hizentra [®] Quinzenal	0,97 (0,91, 1,04)	0,71 (0,63, 0,78)	1,10 (1,02, 1,18)	10% de aumento
Hizentra [®] Semanal	Hizentra [®] Quinzenal	1,00 (0,98, 1,03)	1,06 (1,02, 1,09)	0,95 (0,92, 0,98)	5% de diminuição
Hizentra [®] Semanal	Hizentra [®] 2 vezes por semana	1,01 (0,98, 1,03)	0,99 (0,96, 1,02)	1,03 (1,00, 1,06)	3% de aumento
Hizentra [®] Semanal	Hizentra [®] 3 vezes por semana	1,01 (0,98, 1,03)	0,99 (0,96, 1,02)	1,04 (1,01, 1,07)	4% de aumento
Hizentra [®] Semanal	Hizentra [®] 5 vezes por semana (diariamente por 5 dias)	1,01 (0,98, 1,03)	0,99 (0,97, 1,01)	1,04 (1,01, 1,06)	4% de aumento

Hizentra® Semanal	Hizentra® Diariamente (7 vezes por semana)	1,00 (0,98, 1,03)	0,98 (0,95, 1,01)	1,04 (1,02, 1,08)	4% de aumento
-----------------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------	---------------

* As razões são baseadas na comparação do segundo regime vs primeiro regime.

† Alteração aproximada no valor mínimo com base na mediana da razão prevista de C_{min} .

“AUC”, área sob a curva, calculada como “AUC”_{0-28 dias} para os que mudaram de IGIV para **Hizentra®**, “AUC”_{0-14 dias} para os que mudaram de **Hizentra®** semanal para quinzenal e “AUC”_{0-7 dias} para os que mudaram de **Hizentra®** semanal para mais frequente; C_{max} , concentração máxima de IgG; C_{min} , concentração mínima de IgG durante um período de 28 dias (para os que mudaram de IGIV para **Hizentra®**), um período de 14 dias (para os que mudaram de **Hizentra®** semanal para quinzenal) ou um período de 7 dias (para os que mudaram de **Hizentra®** semanal para mais frequente).

Farmacocinética de Indivíduos Pediátricos com PI

Os resultados do modelo e simulação baseados na PK indicam que, semelhante às observações do estudo clínico com administração semanal de **Hizentra®** (Tabela 3), a administração quinzenal ajustada ao peso corporal foi responsável pelas diferenças relacionadas à idade (> 3 anos) no *clearance* de **Hizentra®**, mantendo, assim, a exposição sistêmica à IgG (valores de “AUC”) dentro do intervalo terapêutico.

População pediátrica

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes adultos e pediátricos com IDP.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os indivíduos >65 anos de idade e os indivíduos de 18 a 65 anos de idade com IDP.

Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

No estudo “PATH”, os indivíduos (n = 172) alcançaram níveis mínimos prolongados durante um período de 24 semanas quando receberam doses semanais de 0,2 g/kg de peso corporal e 0,4 g/kg de peso corporal, respectivamente. A concentração média de IgG após 24 semanas tratamento com **Hizentra®** no grupo de 0,4 g/kg de peso corporal foi de 20,4 (3,24) g/L e 15,4 (3,06) g/L no grupo de 0,2 g/kg de peso corporal.

População pediátrica

Hizentra® não foi avaliado nos estudos clínicos em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade com PIDC.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os indivíduos > 65 anos de idade e os indivíduos de 18 a 65 anos de idade com PIDC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hizentra® é contraindicado em pacientes com:

- Histórico de hipersensibilidade sistêmica grave ou reações anafiláticas à imunoglobulina humana ou a qualquer ingrediente do **Hizentra®**.
- Hiperprolinemia tipo I ou II, porque contém prolina como estabilizador. A Hiperprolinemia é uma doença extremamente rara. Apenas poucas famílias com esta doença são conhecidas no mundo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Via de administração

Hizentra® deve ser usado somente por via subcutânea. Se **Hizentra®** for acidentalmente administrado em um vaso sanguíneo, os pacientes podem desenvolver choque.

A taxa de infusão deve ser seguida conforme recomendada no item 8. **Posologia e modo de usar**. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação a quaisquer eventos adversos durante o período de infusão e pelo menos 20 minutos após a administração do medicamento.

Hipersensibilidade/anafilaxia

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer mesmo em pacientes que tenham tolerado anteriormente o tratamento com imunoglobulina humana normal. Hipersensibilidade grave ou reações anafiláticas e até choque podem ocorrer particularmente em pacientes com alergias conhecidas a anticorpos anti-IgA. Pacientes que possuem anticorpos anti-IgA, para os quais o tratamento com produtos de IgG subcutâneo permanece como a única opção, devem utilizar **Hizentra®** somente sob supervisão médica cuidadosa. Indivíduos com deficiência de IgA podem desenvolver anticorpos anti-IgA e reações anafiláticas (incluindo anafilaxia e choque) após a administração de componentes sanguíneos contendo IgA. Pacientes com anticorpos conhecidos à IgA podem apresentar um risco maior de desenvolver hipersensibilidade potencialmente grave e reações anafiláticas com a administração de **Hizentra®**. **Hizentra®** contém ≤ 50 µg/mL de IgA.

Em caso de hipersensibilidade grave/reações anafiláticas, a administração de **Hizentra**[®] deve ser interrompida imediatamente. Em caso de choque, o tratamento médico padrão deve ser administrado. Potenciais complicações podem frequentemente ser evitadas, garantindo-se que os pacientes:

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

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos foram associados ao uso de imunoglobulinas. Cuidado deve ser tomado em pacientes com fatores de risco pré-existentes para eventos tromboembólicos, tais como: idade avançada, uso de estrogênio, uso de cateteres vasculares de longa permanência, histórico de doença vascular ou episódios trombóticos, fatores de risco cardiovasculares (incluindo histórico de aterosclerose e/ou débito cardíaco prejudicado), pacientes em estados hipercoaguláveis herdados ou adquiridos, pacientes com períodos prolongados de imobilização, pacientes gravemente hipovolêmicos e pacientes com doenças que aumentam a viscosidade sanguínea. A trombose pode ocorrer na ausência de fatores de risco conhecidos. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de eventos tromboembólicos, tais como falta de ar, dor no peito, dor e inchaço de um membro, déficits neurológicos focais, etc, e devem ser aconselhados a contatar o seu médico imediatamente após o aparecimento dos sintomas. Os pacientes devem ser suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas. Considere a avaliação basal da viscosidade do sangue em pacientes com risco de hiperviscosidade, incluindo aqueles com crioglobulinas, quilomicronemia em jejum/triglicérides acentuadamente altos ou gamopatias monoclonais. Para pacientes com risco de trombose, administre **Hizentra**[®] na dose e taxa de infusão mínimas praticáveis. Garanta a hidratação adequada nos pacientes antes da administração. Monitore os sinais e sintomas de trombose e avalie a viscosidade do sangue em pacientes com risco de hiperviscosidade.

Síndrome da meningite asséptica (SMA)

A SMA foi relatada com o uso de imunoglobulina intravenosa ou subcutânea, incluindo **Hizentra**[®]. A síndrome geralmente começa dentro de algumas horas até 2 dias após o tratamento com imunoglobulina. A SMA é caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas: dor de cabeça intensa, rigidez de nuca, sonolência, febre, fotofobia, movimentos oculares dolorosos, náuseas e vômitos. Os estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostram frequentemente pleocitose até milhares de células por milímetro cúbico, predominantemente da série granulocítica, e níveis elevados de proteínas até centenas mg/dL. A SMA pode ocorrer mais frequentemente em associação com altas doses (≥ 2 g/kg) e/ou infusão rápida de imunoglobulina.

Os pacientes que apresentam sinais e sintomas da SMA devem receber um exame neurológico completo, incluindo estudos de líquido cefalorraquidiano (LCR), para descartar outras causas de meningite. A descontinuação do tratamento com imunoglobulina pode resultar em remissão de SMA dentro de alguns dias, sem sequelas.

Agentes infecciosos transmissíveis

Hizentra[®] é preparado a partir do plasma humano. As medidas padrões para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, a triagem das doações individuais e dos "pools" de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes para inativar/remover os vírus.

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

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

Visto que o **Hizentra**[®] é produzido a partir de plasma humano, ele pode representar um risco de transmissão de agentes infecciosos, por exemplo, vírus, a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos. Nenhum caso de transmissão de doenças virais ou DCJ foi associado ao uso do **Hizentra**[®]. Todos os casos de suspeita de transmissão de agentes infecciosos por **Hizentra**[®] devem ser reportados à Farmacovigilância da CSL Behring. É recomendado que toda vez que **Hizentra**[®] for administrado, o nome e número do lote do medicamento sejam registrados, de forma a manter uma relação entre o paciente e o lote do medicamento.

Disfunção/ insuficiência Renal

Disfunção/insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica e morte podem ocorrer com o uso de produtos com imunoglobulina humana, especialmente aqueles contendo sacarose.

Hizentra[®] não contém sacarose. Assegure-se de que os pacientes não estejam com o volume esgotado antes de administrar o **Hizentra**[®]. Para pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de disfunção renal, incluindo

pacientes com qualquer grau de insuficiência renal pré-existente, diabetes mellitus, idade superior a 65, depleção de volume, sepse, paraproteinemia, ou pacientes tratados com medicamentos nefrotóxicos conhecidos, considerar uma dosagem mais baixa e mais frequente (ver item **Posologia e Modo de Usar**).

O monitoramento periódico da função renal e do débito urinário é particularmente importante em pacientes considerados com risco aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda.

Avaliar a função renal, incluindo a medição ureia nitrogenada sanguínea (BUN) e da creatinina sérica, antes da perfusão inicial do **Hizentra**[®] e a intervalos apropriados daí em diante. Se a função renal se deteriorar, considere interromper o **Hizentra**[®].

Hemólise

Hizentra[®] pode conter anticorpos do grupo sanguíneo que podem atuar como hemolisinas e induzir o revestimento in vivo de glóbulos vermelhos (RBCs) com imunoglobulina, causando um resultado positivo no teste direto de antiglobulina (Coombs [®]) e hemólise. Anemia hemolítica tardia pode se desenvolver subsequentemente à terapia com imunoglobulina devido ao aumento do sequestro de hemácias, e hemólise aguda, consistente com hemólise intravascular, tem sido relatada. Monitore os receptores de **Hizentra**[®] para sinais clínicos e sintomas de hemólise. Se sinais e / ou sintomas de hemólise estiverem presentes após a infusão de **Hizentra**[®], realize testes laboratoriais de confirmação adequados.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)

O edema pulmonar não-cardiogênico pode ocorrer em pacientes que recebem produtos de imunoglobulina humana. A TRALI é caracterizada por desconforto respiratório grave, edema pulmonar, hipoxemia, função ventricular esquerda normal e febre. Normalmente, ocorre dentro de 1 a 6 horas após a transfusão. Pacientes com TRALI podem ser tratados com oxigenoterapia com suporte ventilatório adequado. Monitore os receptores **Hizentra**[®] para reações adversas pulmonares.

Se houver suspeita de TRALI, realize testes apropriados para a presença de anticorpos antineutrófilos no produto e no soro do paciente.

Testes laboratoriais

Vários anticorpos transferidos passivamente em preparações de imunoglobulina podem levar a erros de interpretação dos resultados do teste sorológico.

Uso em populações específicas

Gravidez

Não há dados de humanos disponíveis para indicar a presença ou ausência de risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução animal não foram realizados com **Hizentra**[®]. Não se sabe se **Hizentra**[®] pode causar danos fetais quando administrado em uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade de reprodução. As imunoglobulinas atravessam a placenta a partir da circulação materna de forma mais ativa após 30 semanas de gestação. O **Hizentra**[®] só deve ser administrado em mulheres grávidas se for claramente necessário.

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

Lactação

Não há dados de humanos disponíveis para indicar a presença ou ausência de risco associado ao medicamento. Os benefícios de saúde e desenvolvimento da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de receber **Hizentra**[®] e todos os efeitos adversos potenciais do **Hizentra**[®] ou da condição subjacente materna no lactente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de IgG pode comprometer, por um período de 6 semanas a três meses, a eficácia de vacinas de vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, caxumba e varicela. Após a administração de **Hizentra**[®], deve-se aguardar um intervalo de três meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso de sarampo, a diminuição da eficácia pode persistir por até um ano. Portanto, os pacientes que recebem a vacina contra o sarampo devem ter seu nível de anticorpos verificado.

Interferência em testes sorológicos

Após a infusão de IgG, o aumento transitório dos diversos anticorpos transferidos passivamente para o sangue do paciente pode levar a uma interpretação errônea dos resultados dos testes sorológicos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, o conteúdo deve ser utilizado imediatamente.

Hizentra[®] é destinado a uso único apenas.

Hizentra[®] deve ser administrado logo após o frasco-ampola ser aberto, uma vez que a solução não contém conservantes.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose e a frequência são dependentes da indicação.

a) Terapia de reposição de imunoglobulinas em adultos e crianças/adolescentes (faixa de 0 a 18 anos)

Pode ser necessária uma dose inicial de, pelo menos, 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 mL/kg) de peso corporal, a qual pode ter de ser dividida por vários dias. Após terem sido alcançados os níveis estáveis de IgG de pelo menos 5 a 6 g/L, as doses de manutenção são divididas em doses menores e administradas em intervalos repetidos.

A dose mensal cumulativa a ser atingida é da ordem de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 mL/kg) de peso corporal (ver subitem **Propriedades farmacocinéticas**).

- Para pacientes que estão trocando o tratamento intravenoso pelo tratamento subcutâneo, a dose mensal é dividida em doses menores e administradas em intervalos repetidos (ver subitem **Propriedades farmacocinéticas**).

Hizentra[®] pode ser administrado em intervalos regulares variando de diário até quinzenal (a cada 2 semanas).

- Individualize a dose com base na resposta clínica do paciente à terapia com **Hizentra**[®] e nos níveis séricos mínimos da imunoglobulina G (IgG).

- Antes de receber o tratamento com **Hizentra**[®]:

- Obtenha o nível sérico mínimo de IgG do paciente para guiar os ajustes da dose subsequente (ver subitem **Ajuste de Dose**).

Administração para pacientes transferidos da imunoglobulina intravenosa (IGIV) para **Hizentra**[®]

• Estabeleça a dose semanal inicial de **Hizentra**[®] convertendo a dose mensal de IGIV em um equivalente semanal.

- Para calcular a dose semanal inicial de **Hizentra**[®], divida a dose de IGIV anterior em gramas pelo número de semanas entre as doses durante o tratamento com IGIV do paciente (por exemplo, 3 ou 4):

Dose inicial de **Hizentra**[®] = dose anterior de imunoglobulina intravenosa (em gramas)

número de semanas entre doses de imunoglobulinas intravenosas

- Para converter a dose de **Hizentra**[®] (em gramas) para mililitros (mL), multiplique a dose calculada (em gramas) por 5.

• Contanto que a dose semanal total seja mantida, qualquer intervalo de administração, de diariamente a quinzenalmente, pode ser usado e resultará em exposição sérica sistêmica à IgG comparável ao tratamento anterior com IGIV ou **Hizentra**[®] semanal.

• Para a administração quinzenal, multiplique a dose semanal calculada de **Hizentra**[®] por 2.

• Para administração frequente (2 a 7 vezes por semana), divida a dose semanal calculada pelo número de vezes desejado por semana (por exemplo, para 3 vezes por semana, divida a dose semanal por 3).

Administração para pacientes transferidos da imunoglobulina subcutânea (IGSC) para **Hizentra**[®]

- A dose semanal anterior de imunoglobulina subcutânea deve ser mantida.

- Para a administração quinzenal, multiplique a dose semanal anterior por 2.

- Para administração frequente (2 a 7 vezes por semana), divida a dose semanal anterior pelo número de vezes desejado por semana (por exemplo, para 3 vezes por semana, dividir a dose semanal por 3).

Inicie o tratamento com **Hizentra**[®]

- Para administração semanal ou frequente, inicie o tratamento com **Hizentra**[®] 1 semana após a última infusão de IGIV ou infusão de IGSC do paciente.

- Para administração quinzenal, inicie o tratamento 1 ou 2 semanas após a última infusão de IGIV ou 1 semana após a última infusão semanal de IGSC.

Ajuste de dose

A dose pode precisar de ajuste para alcançar a resposta clínica desejada e o nível sérico mínimo de IgG, independentemente da frequência da administração.

Para determinar se um ajuste de dose deve ser considerado, meça o nível sérico mínimo de IgG do paciente 2 a 3 meses após mudar para o **Hizentra**[®].

Administração semanal: Ao mudar de IGIV para a administração semanal de **Hizentra**[®], o nível sérico mínimo de IgG alvo pode ser aproximadamente 16% maior que o último nível mínimo durante a terapia anterior com IGIV.

Administração quinzenal: Ao mudar de IGIV para a administração quinzenal de **Hizentra**[®], o nível sérico mínimo de IgG alvo é projetado como sendo aproximadamente 10% maior do que o último nível mínimo de IGIV. Ao mudar da administração semanal para quinzenal, projeta-se que o valor mínimo alvo seja aproximadamente 5% menor do que o último nível mínimo da terapia semanal.

Administração frequente: Ao mudar da administração semanal para uma administração mais frequente, o nível sérico mínimo de IgG alvo é projetado como sendo aproximadamente 3 a 4% maior do que o último nível mínimo na terapia semanal.

Para ajustar a dose com base nos níveis séricos mínimos, calcule a diferença (em mg/dL) entre o nível mínimo de IgG do paciente obtido 2 a 3 meses após a troca de IGIV ou o último ajuste de dose de IGSC e o nível mínimo de IgG alvo para administração semanal ou quinzenal. Em seguida, encontre essa diferença na Tabela 5 (Coluna 1) e, com base na frequência de administração de **Hizentra**[®] (semanal ou quinzenal) e no peso corporal do paciente, localize a quantidade de ajuste correspondente (em mL) pela qual aumentará (ou diminuirá) a dose. Para administração frequente, adicione o incremento semanal da Tabela 5 para a dose equivalente semanal e depois divida pelo número de dias da administração.

Use a resposta clínica do paciente como a consideração primária no ajuste da dose. Incrementos de dose adicionais podem ser indicados com base na resposta clínica do paciente (frequência e gravidade da infecção).

Tabela 5. Ajuste Incremental (mL)* da Dose de Hizentra[®] † com Base na Diferença (±mg/dL) do Nível Sérico Mínimo de IgG Alvo

Diferença do Nível Sérico Mínimo de IgG Alvo (mg/dL)	Frequência da administração	Incremento de Dose Ajustado por Peso (mL)*				
		Grupo de Peso				
		>10 a ≤30 kg	>30 a ≤50 kg	>50 a ≤70 kg	>70 a ≤90 kg	>90 kg
50	Semanal‡	n/a	2,5	5	5	10
	Quinzenal	5	5	10	10	20
100	Semanal‡	2,5	5	10	10	15
	Quinzenal	5	10	20	20	30
200	Semanal‡	5	10	15	20	30
	Quinzenal	10	20	30	40	60

n/a, não aplicável.

* Ajustes incrementais baseados em inclinações da relação prevista pelo modelo farmacométrico entre o nível sérico mínimo de IgG e incrementos da dose de **Hizentra**[®] de 1 mg/kg por semana.

† Inclui administração quinzenal, semanal ou frequente.

‡ Para determinar o incremento de dose para a administração frequente, adicione o incremento semanal à dose semanal equivalente e depois divida pelo número de dias de administração.

Por exemplo, se um paciente com peso corporal de 70 kg apresentar um nível mínimo de IgG real de 900 mg/dL e o nível mínimo alvo for 1000 mg/dL, isso resultará em uma diferença de 100 mg/dL. Portanto, aumente a dose semanal de **Hizentra**[®] em 10 mL. Para a administração quinzenal, aumente a dose quinzenal em 20 mL. Para a administração de 2 vezes por semana, aumente a dose em 5 mL.

Monitore a resposta clínica do paciente e repita o ajuste da dose, conforme necessário.

Exigências de dose para pacientes que mudaram de outro produto de IGSC para **Hizentra**[®]: Se um paciente recebendo **Hizentra**[®] não mantiver uma resposta clínica adequada ou um nível sérico mínimo de IgG equivalente ao do tratamento

anterior com IGSC, o médico pode querer ajustar a dose. Para tais pacientes, a Tabela 1 também fornece orientações para o ajuste da dose se o seu nível mínimo desejado de IGSC for conhecido.

Exposição ao Sarampo

Administre uma dose semanal mínima total de **Hizentra**[®] de 0,2 g/kg de peso corporal por 2 semanas consecutivas se um paciente estiver em risco de exposição ao sarampo (ou seja, devido a um surto ou se for viajar para áreas endêmicas). Para a administração quinzenal, recomenda-se uma infusão de pelo menos 400 mg/kg. Se um paciente tiver sido exposto ao sarampo, garanta que essa dose mínima seja administrada o mais rápido possível após a exposição.

b) Terapia imunomoduladora em polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) (exclusivamente para pacientes maiores de 18 anos)

- Iniciar a terapia com **Hizentra**[®] 1 semana após a última infusão de imunoglobulina intravenosa.
- A dose subcutânea recomenda é 0,2 g/kg (1 mL/kg) de peso corporal por semana, administrada em 1 ou 2 sessões durante 1 ou 2 dias consecutivos.
 - No estudo clínico após a transição da imunoglobulina intravenosa para o tratamento com **Hizentra**[®] uma dose de 0,4 g/kg (2 mL/kg) de peso corporal foi segura e eficaz para prevenir a recidiva da PIDC.
 - Se os sintomas da PIDC agravarem, considere reiniciar o tratamento com uma imunoglobulina intravenosa aprovada para o tratamento da PIDC, enquanto descontinua o **Hizentra**[®].
 - Se a melhora e a estabilização forem observadas durante o tratamento com imunoglobulina intravenosa, considerar a reinicialização de **Hizentra**[®] na dose de 0,4 g/kg de peso corporal por semana, durante 1 ou 2 dias consecutivos, enquanto descontinua a imunoglobulina intravenosa.
 - Se os sintomas da PIDC piorarem com a dose de 0,4 g/kg de peso corporal por semana, considere reiniciar a terapia com imunoglobulina intravenosa aprovada para o tratamento da PIDC, enquanto descontinua **Hizentra**[®].
- Monitore a resposta clínica do paciente e ajuste a duração da terapia com base na necessidade do paciente.

População pediátrica

Como a posologia é obtida pelo peso corporal e ajustada de acordo com o resultado clínico, como mencionado anteriormente, o regime posológico para população pediátrica é o mesmo dos adultos. **Hizentra**[®] foi avaliado em 54 indivíduos pediátricos com imunodeficiência primária de 2 a <12 anos de idade e em 45 adolescentes de 12 a <18 anos de idade. Nenhum ajuste de dose específico para indivíduos pediátricos foi necessário para alcançar os níveis séricos desejados de IgG.

Hizentra[®] não foi avaliado em estudos clínicos com pacientes pediátricos, menores de 18 anos de idade, com PIDC.

População geriátrica

Como a posologia é expressa em peso corporal e ajustada de acordo com o resultado clínico, como mencionado anteriormente, a dose para população geriátrica não é considerada diferente da estabelecida para pacientes de 18 a 65 anos.

Nos estudos clínicos, **Hizentra**[®] foi avaliado em 9 indivíduos com IDP >65 anos de idade e nenhum ajuste de dose específico foi necessário para alcançar os níveis séricos desejados de IgG.

Nos estudos clínicos, **Hizentra**[®] foi avaliado em 61 indivíduos com PIDC >65 anos de idade e nenhum ajuste de dose específico foi necessário para alcançar o resultado clínico desejado.

Modo de administração

Hizentra[®] é destinado apenas para infusão subcutânea.

Preparação e Manuseio

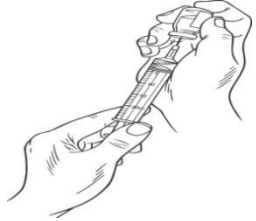
Hizentra[®] é uma solução translúcida, amarela pálida a marrom claro. Não use se a solução estiver turva ou apresentar partículas.

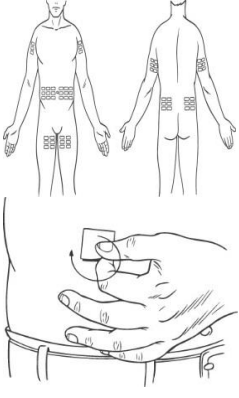

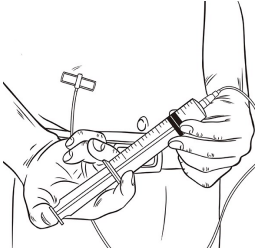
- Antes de administrar, inspecione visualmente cada frasco de **Hizentra**[®] em relação à matéria particulada ou descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.
- Não congele. Não use qualquer solução que tenha sido congelada.
- Verifique a data de validade do produto no rótulo do frasco. Não use após a data de validade.
- Não misture **Hizentra**[®] com outros produtos.
- Não agite o frasco.
- Use técnica asséptica ao preparar e administrar esse produto.
- O frasco de **Hizentra**[®] é destinado apenas ao uso único. Descarte todos os suprimentos de administração usados e todo produto não utilizado imediatamente após cada infusão, de acordo com as exigências locais.

Hizentra[®] se destina à administração subcutânea utilizando uma bomba de infusão ou pelo método manual “push”. **Hizentra**[®] deve ser infundido no abdômen, coxa, antebraço e/ou lateral do quadril.

- Locais de infusão - A dose de **Hizentra**[®] pode ser infundida em vários locais. Use até 8 locais de infusão em paralelo. Mais de um dispositivo de infusão pode ser utilizado simultaneamente. Os locais de infusão devem ter pelo menos 5 centímetros de distância entre si. Altere o local atual da infusão a cada administração.
- Volume (conforme tolerado) - Para a primeira infusão de **Hizentra**[®], não exceda um volume de 15 mL por local de infusão para terapia de reposição ou 20 mL por local de infusão em pacientes com PIDC. Para infusões subsequentes, o volume pode ser aumentado para 25 mL por local de infusão para terapia de reposição ou para 50 mL por local para pacientes com PIDC.
- Taxa (conforme tolerado) - Para a primeira infusão de **Hizentra**[®], a velocidade recomendada é de até 15 mL/hora/local de infusão para terapia de reposição ou até 20 mL/hora/local em pacientes com PIDC. Para infusões subsequentes, a velocidade de infusão pode ser aumentada para até 25 mL/hora/local para terapia de reposição ou até 50 mL/hora/local em pacientes com PIDC.

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

1.	<p>Reuna todos os materiais - Reuna o(s) frasco(s) de Hizentra[®], material descartável (não fornecido com Hizentra[®]) e outros itens, dependendo do método de administração (bomba de infusão, recipiente para coleta de material perfuro-cortante ou outro recipiente, diário de tratamento do paciente/livro de registro), necessários para a infusão.</p>	
2.	<p>Limpeza da superfície - Limpe bem uma superfície plana usando algodão ou gaze embebido em álcool.</p>	
3.	<p>Lavagem das mãos - Lave e enxugue bem as mãos. O uso de luvas para o preparo e administração de Hizentra[®] é opcional.</p>	
4.	<p>Verificação do(s) frasco(s) - Verifique cuidadosamente cada frasco de Hizentra[®]. Não use o frasco se o líquido estiver com aspecto turvo, contiver partículas, cor alterada, se estiver faltando a tampa de proteção ou se a data de validade no rótulo estiver vencida.</p>	
5.	<p>Transferência de Hizentra[®] do(s) frasco(s) para a seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remova a tampa protetora do frasco, expondo a parte central da tampa de borracha do frasco de Hizentra[®]. • Limpe a tampa com uma compressa com álcool e deixe-a secar naturalmente. <ul style="list-style-type: none"> • Se estiver usando um dispositivo de transferência, siga as instruções fornecidas pelo fabricante do dispositivo. • Se estiver usando uma agulha e uma seringa para transferir Hizentra[®], siga as instruções abaixo. <ul style="list-style-type: none"> • Conecte uma agulha de transferência estéril em uma seringa estéril. Puxe o êmbolo da seringa para aspirar ar para dentro da seringa, o equivalente a quantidade de Hizentra[®] a ser retirada. • Coloque o frasco de Hizentra[®] em uma superfície plana. Mantendo o frasco na posição vertical, insira a agulha de transferência no centro da tampa do frasco e, para evitar a formação de espuma, injete o ar no espaço superior do frasco (não dentro do líquido). • Mantendo a agulha na tampa, vire o frasco cuidadosamente. • Puxe lentamente o êmbolo para preencher a seringa com o volume desejado de Hizentra[®] • Retire a seringa preenchida e a agulha da tampa. Retire a agulha e descarte no recipiente de material perfuro-cortante. <p>Quando for utilizar vários frascos para atingir a dose desejada, repita esta etapa.</p>	
6.	<p>Preparo da infusão</p> <p>a) Usando uma bomba de infusão – Siga as instruções do fabricante para o preparar a bomba, utilizando um conjunto de administração subcutânea e cateteres, conforme necessário.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte a extremidade aberta do catéter à seringa. • Empurre suavemente o êmbolo da seringa para que o líquido penetre no cateter até próximo à ponta da agulha, evitando o vazamento que pode levar à irritação na pele. <p>b) Usando o método manual “push” – Para preparar (preencher) o catéter de infusão, conecte a seringa preenchida com Hizentra[®]. Expulse o ar empurrando suavemente o êmbolo da seringa para preencher o catéter com o volume desejado de Hizentra[®]. Certifique-se de que não há Hizentra[®] na ponta da agulha, pois isso pode levar à irritação na pele.</p>	

7.	<p>Preparo do(s) local(is) da(s) infusão(ões)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selecione uma área no seu abdômen, coxa, antebraço ou lateral do quadril para infusão. • Use um local diferente da última vez que você infundiu o Hizentra[®]. Novos locais devem ter pelos menos 2,5 centímetros de distância do local anterior. • Nunca realize a infusão em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou rígida. Evite infundir em cicatrizes ou estrias. • Você pode usar até 8 locais de infusão ao mesmo tempo. Se você estiver usando mais de um local de infusão, certifique-se de que os locais de infusão tenham uma distância de pelo menos 5 centímetros entre eles. Mais de um dispositivo de infusão pode ser usado simultaneamente. • Utilize um antisséptico para limpar cada local de infusão, começando do centro para fora em um movimento circular. Espere que cada local seque naturalmente antes de prosseguir. 	
8.	<p>Inserção da(s) agulha(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure a pele entre dois dedos e insira a agulha no tecido subcutâneo, a um ângulo entre 45° e 90°. A angulação exata da inserção depende do tamanho da agulha do cateter utilizado e da espessura do tecido subcutâneo de cada paciente. • Se necessário, use uma gaze estéril e fita adesiva ou curativo transparente para manter a agulha no lugar. • Antes de iniciar a infusão, conecte uma seringa estéril na extremidade do tubo de administração preparado e puxe o êmbolo para garantir que nenhum sangue esteja fluindo de volta para o tubo. Se tiver sangue, retire e descarte a agulha e o tubo. Repita o processo começando com a etapa 6 (Preparo da infusão) utilizando uma nova agulha, novo tubo de infusão e um local diferente de injeção. 	
9.	<p>Início da infusão</p> <p>a) Usando bomba de infusão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conecte o cateter ou a seringa à bomba de infusão. • Siga as instruções do fabricante para ligar a bomba de infusão. <p>b) Usando o método manual “push” –</p> <ul style="list-style-type: none"> • A seringa com Hizentra[®] já deve estar conectada com o tubo ligado à agulha. • Inicie a infusão pressionando o êmbolo da seringa lentamente infundindo a solução a uma taxa de aproximadamente 1 mL por minuto. Reduza a taxa de infusão se tiver dor ou desconforto. • Infunda de 15 a 25 mL por local de aplicação ou o que for tolerável para o paciente. 	
10.	<p>Registro do tratamento – Retire a parte destacável do rótulo de cada frasco utilizado e cole no diário de tratamento/livro de registro com a data e hora da infusão. Inclua também a quantidade exata de Hizentra[®] que você infundiu. Digitalize o rótulo do frasco se estiver registrando a infusão eletronicamente.</p>	
11.	<p>Limpeza</p> <p>a) Usando a bomba de infusão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depois de finalizada a administração, desligue a bomba de infusão. • Retire a(s) agulha(s) do(s) local(is) de infusão e o(s) curativo(s). • Desconecte o cateter da bomba de infusão. Desconecte a bomba. • Coloque uma gaze sobre o(s) local(is) de infusão e aplique um pouco de pressão por algum tempo. • Coloque um curativo sobre o(s) local(is). • Limpe e guarde a bomba de infusão de acordo com as instruções do fabricante. <p>b) Usando o método manual “push”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depois de finalizada a infusão, retire a(s) agulha(s) do(s) local(is) de infusão e o(s) curativo(s). • Coloque uma gaze sobre cada local de infusão e aplique um pouco de pressão por algum tempo. • Coloque um curativo sobre o(s) local(is). <p>Descarte todos os suprimentos de administração usados e todo produto não utilizado imediatamente após cada infusão, no recipiente para material perfuro-cortante, conforme recomendado pelo seu profissional da saúde.</p>	

Tratamento Domiciliar

- Se a autoadministração for considerada apropriada, garanta que o paciente receba instruções claras e treinamento para administração subcutânea em casa ou em outro local apropriado e que tenha demonstrado a capacidade de administrar infusões subcutâneas de forma independente.
- Garanta que o paciente compreenda a importância de aderir ao seu cronograma de administração prescrito para manter níveis de IgG constantes adequados.
- Instrua os pacientes a digitalizar o frasco se estiver registrando a infusão eletronicamente e a manter um diário/livro de registro que inclua informações sobre cada infusão, como hora, data, dose, número(s) do(s) lote(s) e quaisquer reações.
- Informe ao paciente que reações leves a moderadas no local da infusão (por exemplo, inchaço e vermelhidão) são comuns na terapia subcutânea, mas que devem contatar o profissional de saúde se uma reação local aumentar em gravidade ou persistir por mais de alguns dias.
- Informe aos pacientes sobre a importância de se ter uma agulha de infusão com tamanho adequado para alcançar o tecido subcutâneo e de trocar o local de infusão atual a cada infusão. Explique que **Hizentra**[®] é destinado apenas para infusão subcutânea.
- Informe aos pacientes que eles devem considerar o ajuste do local de infusão, volume por local e a velocidade de infusão com base em como as infusões são toleradas.
- Informe ao paciente que ele deve interromper ou encerrar a infusão de **Hizentra**[®] se ocorrer uma reação de hipersensibilidade.
- Informe aos pacientes que eles devem ser testados regularmente para garantir que apresentam os níveis corretos de **Hizentra**[®] (IgG) no sangue. Esses testes podem resultar em ajustes na dose de **Hizentra**[®].

Incompatibilidades

Esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Visto que os estudos clínicos são conduzidos em condições controladas, as taxas de reação adversa ao medicamento observadas nos estudos clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

As reações adversas foram obtidas a partir de estudos clínicos com **Hizentra**[®]: 7 estudos de fase III em indivíduos com imunodeficiência primária (IDP) (n = 231), 2 estudos de fase IV em indivíduos com IDP (n=74), 1 estudo de fase III (n = 115) e 1 estudo de extensão (n=82) em indivíduos com PIDC (total n = 502).

As reações adversas relatadas nestes estudos clínicos encontram-se resumidas e classificadas de acordo com a Classificação de sistema de órgãos padrão MedDRA. A frequência por paciente foi analisada utilizando os seguintes critérios: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$). Para reações adversas espontâneas pós-comercialização, a frequência é categorizada como desconhecida.

Tabela 6. Reações adversas associadas ao medicamento Hizentra[®], obtidas a partir de estudos clínicos e vigilância pós-comercialização, taxa de relatos por paciente.

Classificação de sistemas de órgãos padrão MedDRA	Reações adversas ao medicamento Termo Preferencial MedDRA	Categoria de frequência das reações adversas ao medicamento
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Incomum
	Reações anafiláticas	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Tontura, Enxaqueca	Comum
	Tremor (incluindo hiperatividade psicomotora)	Incomum
	Meningite asséptica	Incomum
	Sensação de queimação	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Taquicardia	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum
	Rubor	Incomum
	Eventos embólicos e trombóticos	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, Dor abdominal	Comum
	Náusea, Vômito	Comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Muito comum
	Prurido, Urticária	Comum
	Dor musculoesquelética	Comum

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Espasmos musculares, Fraqueza muscular	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da infusão	Muito comum
	Fadiga (incluindo mal-estar), Pirexia	Comum
	Dor no peito, Sintomas semelhantes à Influenza, Dor	Comum
	Calafrios (incluindo hipotermia)	Incomum
	Úlcera no local da infusão	Desconhecida
Laboratoriais	Aumento da creatinina no sangue	Incomum

Reações adversas relacionadas à classe das imunoglobulinas subcutâneas

Reações no local da infusão com imunoglobulinas subcutâneas.

População pediátrica

Estudos clínicos com **Hizentra**[®] mostraram um perfil de segurança geral similar em pacientes adultos e pediátricos com IDP.

Hizentra[®] não foi avaliado nos estudos clínicos em pacientes pediátricos com PIDC com menos de 18 anos de idade.

População geriátrica

Informações disponíveis em estudos clínicos não mostraram diferenças no perfil de segurança de pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes mais jovens.

A experiência pós-comercialização com **Hizentra**[®] em pacientes com 65 anos de idade ou mais, mostra um perfil de segurança geral nessa faixa etária semelhante aos pacientes mais jovens.

Relato de suspeita de reações adversas

O relato de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isso permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. É solicitado que os profissionais de saúde relatem qualquer suspeita de reação adversa ao laboratório fabricante.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0126

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring AG**
Berna – Suíça

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**
Rua Gomes de Carvalho, 1195, Cj. 32
CEP: 04547-004 - São Paulo - SP
CNPJ: 62.969.589/0001-98



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CCDS_v6.0_USPI_v49.0_V2



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/10/2021.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

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

28/02/2018	0153687/18-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2017	2093386/17-0	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	29/01/2018	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?/ Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
29/06/2018	0522639/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Dizeres Legais Apresentação Composição	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
05/06/2019	0501595/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição Reações Adversas Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g

14/08/2019	1984191/19-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017 05/07/2018	2172299/17-4 0538344/18-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula 1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	13/08/2019 12/08/2019	Indicações / Resultados de Eficácia / Características Farmacológicas / Contraindicações / Advertências e Precauções / Interações Medicamentosas / Posologia e Modo de Usar / Reações Adversas	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
23/11/2020	4133492/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentações / Posologia e Modo de Usar / Reações Adversas	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g
18/10/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2019	3483698/19-5	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	01/10/2021	Quais os males que este medicamento pode me causar?/ Reações adversas	VP/VPS	Solução para infusão 1g/2g/4g