Hizentra®
Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica
Solución para inyección subcutánea

Industria Suiza
Venta bajo receta

Composición
Principio activo:
1 ml contiene: 200 mg de proteína plasmática humana, de la cual por lo menos 98% es inmunoglobulina tipo G, IgG (20% solución).
El porcentaje aproximado de las subclases IgG es el siguiente: IgG1 69%, IgG2 26%, IgG3 3%, IgG4 2%.
El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

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

Excipientes con efecto conocido:
L-prolina aproximadamente 210 a 290 mmol/l
Polisorbato 80 aproximadamente 8 a 30 mg/l

Acción Terapéutica
Código ATC: J06BA01
Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas, humana normal para administración extravascular.

Indicaciones:
Terapia de reemplazo:
-En adultos - niños y adolescentes (0-18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:
-Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
-Inmunodeficiencia común variable
-Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott-Aldrich
-Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes
-En mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
Terapia inmunomoduladora:
Hizentra® está indicado para el tratamiento de pacientes con Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de la discapacidad neuromuscular y el deterioro.

Características farmacológicas - propiedades

Propiedades farmacodinámicas
La inmunoglobulina humana contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos. Hizentra® contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Generalmente, se prepara a partir de una mezcla de plasmas de no menos de 1.000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo.

Mecanismo de acción
El medicamento proporciona un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes contra una amplia variedad de agentes bacterianos y virales. En inmunodeficiencia las dosis adecuadas de Hizentra® pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los rangos normales y por lo tanto ayuda a prevenir las infecciones.
El mecanismo de acción en CIDP no es totalmente conocido, pero podría incluir efectos inmunomoduladores.

Efectos farmacodinámicos
La seguridad y la eficacia de Hizentra® en pacientes se ha evaluado en 7estudios de fase III en pacientes con PID, 2 estudios de fase IV en pacientes con PID y un estudio en fase III en pacientes con CIDP incluyendo un estudio de extensión.

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

total de 5405 infusiones semanales de Hizentra®.
Durante todo el período de tratamiento, se alcanzaron niveles mínimos constantes de IgG con concentraciones promedio de 7,5 a 8,5 g/l, confirmando los resultados del estudio fundamental. La tasa de infecciones bacterianas graves agudas (aSBI) fue de 0,0478 por paciente y año, con un intervalo de confianza superior (IC) del 99% de 0,1252.

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

En el estudio de extensión posterior de EE.UU., un total de 21 pacientes tratados previamente (de 5 a 69 años) fueron enrolados y tratados hasta 87 semanas con la misma dosificación. Los pacientes recibieron un total de 1735 infusiones semanales de Hizentra®.
Durante todo el período de tratamiento, se alcanzaron niveles mínimos constantes de IgG con concentraciones medias de 11,71 a 12,76 g/l (promedio general 11,98 g/l), confirmando los resultados del estudio fundamental. En ninguno de los pacientes tratados se observaron niveles mínimos por debajo de 5 g/l durante el tratamiento. La tasa aSBI fue de 0,06 por paciente y año, con un intervalo de confianza superior al 99% de 0,257.

Estudio HILO (IgPro20 4004)

Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de tasas de infusión más altas aplicadas mediante la técnica de inyección manual y de administración asistida por bomba, se inscribieron 49 sujetos con PID de 2 a 75 años en un estudio de fase IV abierto, multicéntrico, de brazos paralelos y no aleatorizado, y se les trató con Hizentra® durante al menos 12 semanas (11 pacientes pediátricos de 2 a <18 años, 35 pacientes adultos de 18 a 65 años y 3 pacientes geriátricos de >65 años). En el grupo de pacientes (n=16) que recibieron Hizentra® mediante la técnica de empuje manual (cohorte de flujos de inyección manual), se administraron de 2 a 7 infusiones por semana con los flujos de 25-30, 60 y 120 ml/hora/sitios correspondientes a 0,5 ml/min, 1,0 ml/min o 2,0 ml/min por sitio (30, 60 o 120 ml/hora/sitio). En el grupo de pacientes (n=18) que recibieron Hizentra® mediante administración asistida por bomba (cohorte de velocidad de flujo asistida por bomba), se administraron infusiones semanales de Hizentra® con una velocidad de flujo de 25, 50, 75 y 100 ml/hora/sitio. Además, se evaluaron volúmenes de infusión más altos de 25, 40 y 50 ml por sitio (cohorte de volumen asistido por bomba) en la administración asistida por bomba de las dosis semanales de Hizentra® (n=15). En los tres grupos, cada parámetro de infusión se utilizó durante 4 semanas, tras las cuales los sujetos tolerantes podían cambiar al siguiente parámetro de infusión más alto.

En general, la tolerabilidad* fue ≥ 0,98 para todos los niveles de parámetros de infusión en todas las cohortes. El porcentaje de sujetos que respondieron a un parámetro de infusión más alto (= respondedor**) fue: en la cohorte de velocidad de flujo de administración manual 100,0% en los 30 ml/hora y 60 ml/hora, y 87,5% en los 120 ml/hora por sitio; en la cohorte de velocidad de flujo asistida por bomba 77. 8% a los 25 ml/hora y 50 ml/hora, 66,7% a los 75 ml/hora y 61,1% a los 100 ml/hora por centro; en la cohorte de volumen asistido por bomba, 86,7% a los 25 ml y 73,3% a los 40 ml y 50 ml por centro. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones séricas de IgG entre la línea de base en el día

Cohorte	Parámetro de infusión y tasa de respuesta				Tolerabilidad
Inyección manual Velocidad de flujo	30 ml/hora 100.0%	60 ml/hora 100.0%	120 ml/hora 87.5%	-	1.0
Asistida por bomba Velocidad de flujo	25 ml/hora 77.8%	50 ml/hora 77.8%	75 ml/hora 66.7%	100 ml/hora 61.1%	1.0 (0.98-1.0)
Asistida por bomba volumen	25 ml 86.7%	40 ml 73.3%	50 ml 73.3%	-	1.0

1 y al final del estudio en todos los sujetos.
*Tolerabilidad: número de infusiones sin reacciones locales graves dividido por el número total de infusiones
**Respuesta:
Cohortes asistidas por bomba: un sujeto que realizó ≥3 infusiones válidas de 4 para un parámetro de infusión.
Cohorte de flujo de inyección manual: un sujeto que realizó el número mínimo de infusiones válidas (≥60%) para un nivel de parámetro de infusión.

Estudio quincenal canadiense (IgPro20 4005):

En un estudio prospectivo, abierto, de fase IV, cruzado de secuencia única, posterior a la comercialización, se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del régimen de administración quincenal (cada dos semanas) de Hizentra®. En la parte I del estudio, 25 sujetos con PIDI (10 adultos de ≥18 a 66 años y 15 pediátricos de 6 a <18 años) recibieron una infusión semanal de Hizentra® durante 12 semanas en tratamiento domiciliario (N=309 infusiones). Posteriormente, en la parte II, 24/25 (96%) sujetos recibieron una dosis mensual constante durante un máximo de 52 semanas en un régimen de tratamiento de administración quincenal de Hizentra® en tratamiento domiciliario (N=476). La tasa media anualizada de infecciones por sujeto durante el tratamiento quincenal fue de 1,22 frente a 2,43 en la administración semanal. La tasa de infección anualizada no difirió en gran medida entre los grupos de edad investigados en el tratamiento quincenal (<12; 12->18; >18).4

Población geriátrica
No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o eficacia entre sujetos PID > 65 años y sujetos PID de 18 a 65 años de edad. En los estudios clínicos con pacientes con PID, 13 sujetos mayores de 65 años fueron tratados con Hizentra®.

Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y eficacia de Hizentra® en los sujetos pediátricos de 2 a 18 años de edad. Hizentra® se evaluó en 68 sujetos pediátricos con PID de 2 a 12 años de edad y en 57 sujetos pediátricos entre 12 y 18 años de edad. No hubo diferencias en los perfiles de farmacocinética, seguridad y eficacia en comparación con sujetos adultos. No se necesitaron ajustes de dosis específicas de pediatría para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero. No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre el estudio de pacientes adultos y el estudio de pacientes pediátricos.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

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

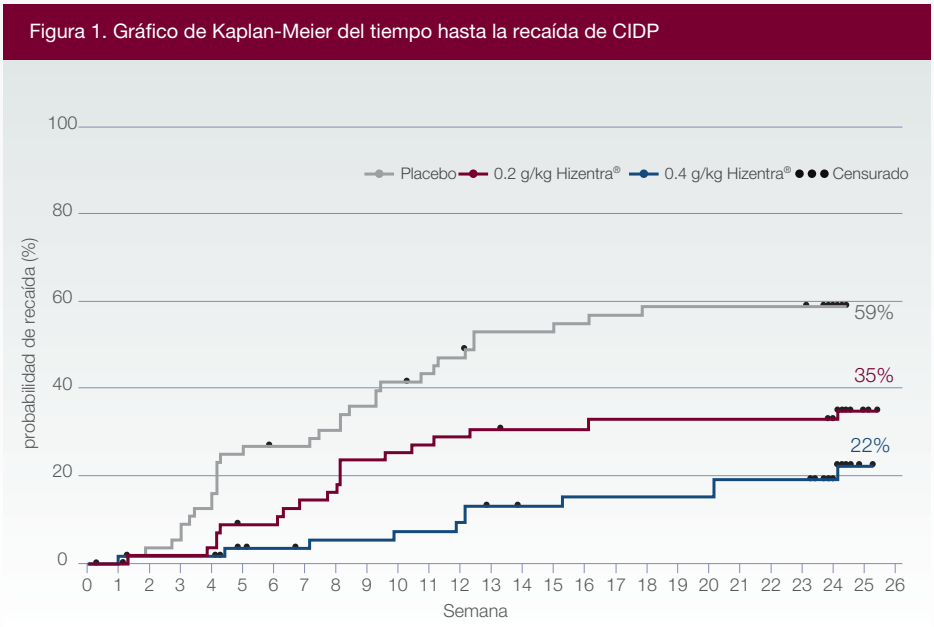
El criterio de valoración primario de la eficacia fue el porcentaje de sujetos que tuvieron una recidiva de la CIDP (definida como un aumento ≥ 1 punto en la puntuación ajustada de la Causa y Tratamiento de la Neuropatía Inflamatoria [INCAT] comparada con la línea basal) o que se retiraron por cualquier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

Ambas dosis de Hizentra® demostraron superioridad sobre el placebo para el criterio de valoración primario. Un porcentaje estadísticamente significativo más bajo de los sujetos tratados con Hizentra®, 32,8% para 0,4 g/kg pc y 38,6% para 0,2 g/kg pc, presentó recidiva de la CIDP o se retiró por otras razones en comparación con 63,2% de los sujetos tratados con placebo (p <0,001 o p = 0,007, respectivamente). Cuando sólo se consideró la recidiva, las tasas de recidiva de la CIDP fueron de 19,0% para 0,4 g/kg pc de Hizentra® y 33,3% para 0,2 g/kg pc de Hizentra® en comparación con 56,1% para el placebo (p <0,001 o p = 0,012, respectivamente). En consecuencia, durante el periodo de tratamiento hasta 24 semanas Hizentra® evitó recidivas en el 81% y el 67% de los sujetos de los grupos de 0,4 g/kg pc y 0,2 g/kg pc respectivamente, mientras que en el grupo placebo el 44% de los sujetos permaneció libre de recaídas.

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

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

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



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

Un estudio de extensión de fase III, multicéntrico y abierto de 48 semanas incluyó a 82 pacientes con CIDP del estudio PATH. El estudio de extensión investigó la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia de mantenimiento de Hizentra® en las dos dosis semanales 0,2 g/kg pc y 0,4 g/kg pc. Debido al diseño del estudio, el mismo sujeto podría recibir ambas dosis durante el estudio; 72 sujetos recibieron dosis de 0,4 g/kg pc y 73 sujetos recibieron dosis de 0,2 g/kg pc durante los períodos de evaluación de eficacia. La duración media de dichos períodos fue de 125,8 días (rango: 1-330) en el grupo de 0,2 g/kg pc y 196,1 días (rango: 1-330) en el grupo de 0,4 g/kg pc. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recidiva con una dosis de 0,4 g/kg pc e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión tuvieron una tasa de recidiva del 5,6% (1/18 pacientes). Para todos los pacientes que recibieron 0,4 g/kg pc en el estudio de extensión PATH, el 9,7% (7/72 pacientes) tuvo una recidiva. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recidiva con una dosis de 0,2 g/kg pc e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión tuvieron una tasa de recidiva del 50% (3/6 pacientes). Para todos los pacientes que recibieron 0,2 g/kg pc en el estudio de extensión, el 47,9% (35/73 pacientes) tuvo una recidiva. Se logró una disminución de dosis de 0,4 g/kg pc a 0,2 g/kg pc sin recidiva en el 67,9% de sujetos (19/28 pacientes) del estudio de extensión; los 9 pacientes con recidivas se recuperaron en las 4 semanas posteriores al tratamiento con una dosis de 0,4 g/kg pc. La fuerza de agarre, el MRC sum score y la puntuación del percentil R-ODS se mantuvieron estables en comparación con los valores iniciales en los pacientes que nunca tuvieron una recaída en el estudio de extensión.

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

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

Propiedades farmacocinéticas
Absorción y distribución
Tras la administración subcutánea de Hizentra®, se alcanzan niveles máximos en suero después de aproximadamente 2 días a 3 días.

Las concentraciones séricas de IgG sérica total, subclases de IgG e IgG específicas son estables a lo largo del intervalo de dosificación.

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

Inmunodeficiencia primaria (PID)
En un estudio clínico de fase III con Hizentra® (n = 46), los sujetos alcanzaron niveles mínimos sostenidos (mediana de 8,1 g/l) a lo largo de un período de 29 semanas al recibir dosis semanales medias de 0,06 a 0,24 g/kg pc.

Las simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales sugieren que se logra una exposición a IgG comparable (C_{max} , $AUC_{0\text{-}14días}$, $C_{min,\ 14\ días}$) cuando se administra la dosis doble semanal de Hizentra® cada dos semanas. Estas simulaciones sugieren además que se alcanza una exposición a IgG comparable cuando la dosis de mantenimiento semanal de Hizentra® se divide en varias dosis (por ejemplo, 2 veces por semana, 3 veces por semana, 5 veces por semana o diariamente).

Si se omiten 2 a 3 dosis diarias a una dosificación diaria continua, esto resulta en las simulaciones en una disminución mediana del nivel de IgG en suero de aproximadamente ≤ 4% en comparación con la dosificación diaria consistente. Mediante la administración posterior de las dosis omitidas en el primer día además de la dosis diaria, cuando se reanuda la dosificación diaria, el perfil de concentración mediano se recupera en 2 a 3 días. Sin embargo, si las dosis omitidas no son reemplazadas cuando se reanuda la dosificación, los niveles mínimos de IgG en el estado de equilibrio pueden lograrse por primera vez después de un tiempo de tratamiento de hasta 5 a 6 semanas.

Estudio quincenal canadiense (IgPro20 4005):

En un estudio prospectivo de fase IV, posterior a la comercialización, en el que se evaluó el régimen de administración quincenal (cada dos semanas) de Hizentra® en comparación con el semanal, la concentración media de IgG en la administración quincenal se mantuvo constante a lo largo y hasta las 48 semanas de tratamiento, y siguió siendo consistente con las concentraciones de IgG medidas antes de la inscripción y en el tratamiento semanal. Esto demostró que el régimen de dosificación quincenal de Hizentra® proporciona exposiciones de IgG similares para la misma dosis mensual total en comparación con la dosificación semanal.

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

Estadística	En diagnóstico (histórico) (N=25)	Antes de la inscripción (N=25)	Semana 6 Parte I (N=25)	Semana 12 Parte II (N=25)	Semana 24 Parte II (N=25)	Semana 48 Parte II (N=25)
N con datos	24	21	17	19	20	19
Media Geométrica (GM SD)	3.51 (3.170)	9.89 (1.197)	10.16 (1.184)	9.92 (1.186)	10.20 (1.270)	10.10 (1.253)

Estudio HILO (IgPro20 4004):

En un estudio de fase IV en el que se evaluaron los parámetros de infusión de Hizentra® más elevados en la administración de inyección manual y asistida por bomba, se midieron las concentraciones mínimas de IgG en suero en 49 sujetos con PID al final del estudio frente a la línea de base en el día 1 después de la inscripción. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones mínimas de IgG en suero entre la línea

Niveles de IgG en la administración asistida por bomba y manual			
	Asistida por bomba Grupo de volumen (N = 15)	Flujo asistido por bomba Grupo de tasa (N = 18)	Flujo inyección manual Grupo de tasa (N = 16)
IgG nivel mínimo en la línea de base (Día 1), g/l			
Media (SD)	10.19 (2.3461)	10.40 (2.06)	9.36 (2.52)
Mediana (min,max)	9.580 (6.94,16.10)	10.100 (7.23,14.70)	9.575 (5.38, 13.90)
Nivel de Ig EOS, g/l			
Media (SD)	10.96 (2.4203)	10.62 (1.87)	9.58 (2.12)
Mediana (min,max)	10.80 (7.27,15.40)	10.60 (7.80,15.20)	9.18 (5.78, 13.00)

de base en el día 1 y al final del estudio:
Abreviaturas: EOS = Fin del estudio; IgG = inmunoglobulina.

Población pediátrica
No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre el estudio de pacientes adultos y el estudio pediátrico en PID.

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

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

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

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

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

Posología y forma de administración

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

Terapia de reemplazo
Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal (pc). Puede ser necesario dividir esto en varios días. Después de que se han alcanzado niveles de IgG en el estado de equilibrio de al menos 5 a 6 g/l, las dosis de mantenimiento se dividen en dosis más pequeñas y se administran a intervalos repetidos. La dosis mensual acumulada a alcanzar se encuentra en el orden de 0,4 a 0,8 g/kg pc (2,0 a 4,0 ml/kg) (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).
Para los pacientes que rotan del tratamiento intravenoso la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos

(ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).
Puede ser necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica y de los niveles séricos mínimos de IgG.

Terapia inmunomoduladora en CIDP
La terapia con Hizentra® se inicia una semana después de la última infusión de Ig IV. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg pc por semana administrada en 1 o 2 sesiones durante 1 o 2 días consecutivos. La dosis subcutánea inicial puede ser una conversión 1:1 de la dosis Ig IV anterior (calculada como dosis semanal) . La dosis semanal se puede dividir en dosis más pequeñas y administrarse por el número deseado de veces por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplicar la dosis semanal de Hizentra®.

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

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

Hizentra® se evaluó en 68 sujetos pediátricos con PID, de 2 a 12 años y 57 adolescentes de 12 a 18 años. No se necesitaron dosis específicas pediátricas para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero.

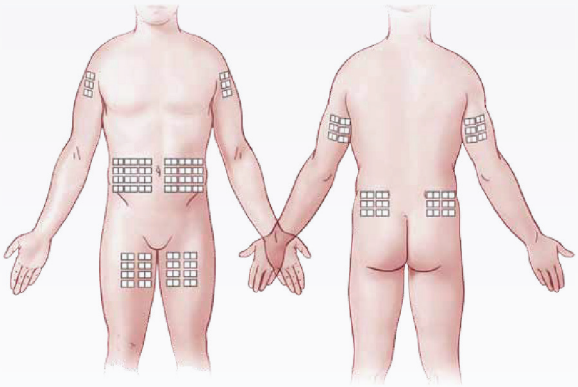
Hizentra® no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos con CIDP menores de 18 años.

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

En estudios clínicos, Hizentra® se evaluó en 13 sujetos con PID mayores de 65 años de edad y no fue necesario realizar ajustes de dosis específicos para alcanzar los niveles de IgG en suero deseados. En estudios clínicos, Hizentra® se evaluó en 61 sujetos con CIDP mayores de 65 años de edad y no fue necesario realizar ajustes de dosis específicos para lograr el resultado clínico deseado.

Forma de administración
Hizentra® debe administrarse solamente por vía subcutánea.

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



deben estar separados por lo menos por 5 cm. Para las siguientes administraciones, deben cambiarse los lugares de infusión.

Figura 2: Posibles sitios de inyección para Hizentra®.

Velocidad de infusión

Hizentra® puede ser infundido usando:
- un equipo de infusión o
- por infusión manual con jeringa

La velocidad de infusión inicial recomendada depende de la necesidad individual del paciente:

Con equipo de infusión por ejemplo Bomba de infusión.
La velocidad de infusión no debe exceder 20ml/hora/sitio.

La velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora/sitio en caso de buena tolerancia para las dos infusiones siguientes.

Posteriormente, la velocidad de infusión puede aumentarse según la tolerancia individual del paciente.

Infusión manual con jeringa
La velocidad de infusión inicial recomendada no debe exceder de 0,5 ml / min / sitio (30 ml / hora / sitio).

Si se tolera bien, la velocidad de infusión puede aumentarse hasta 2,0 ml / min / sitio (120 ml / hora / sitio), según el criterio del profesional sanitario y la tolerabilidad individual del paciente.

Velocidad de infusión / Volumen de la jeringa	0.5 ml / min/ sitio (30 ml / hora / sitio)	1 ml / min/ sitio (60 ml / hora/ sitio)	2 ml / min/ sitio (120 ml / hora/ sitio)
5 ml	10 min	5 min	2.5 min
10 ml	20 min	10 min	5 min
20 ml	40 min	20 min	10 min

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

Velocidad de infusión		
1ra infusión	Con equipo de infusión	Infusión por inyección manual con jeringa
	≤20 ml /hora / sitio	≤0.5 ml / min / sitio (30 ml / hora / sitio)
Infusiones posteriores	Según la tolerancia del paciente	≤2.0 ml / min / sitio (120 ml / hora / sitio)

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

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

Contraindicaciones

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

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

Precauciones y advertencias

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

Debe observarse la velocidad de perfusión recomendada en la sección “Posología/Forma de administración: Velocidad de perfusión”. Es necesario controlar a los pacientes estrechamente durante las primeras perfusiones y observar cuidadosamente la aparición de algún evento adverso durante el período de perfusión.

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

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

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

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

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

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

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

Información sobre la seguridad respecto de los agentes transmisibles

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

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC y para virus sin envoltura VHA y parvovirus B19.

La experiencia clínica existente es tranquilizadora respecto de la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos presenta una contribución importante para la seguridad viral.

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados
La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, rubéola, paperas y varicela, durante por lo menos un período de 6 semanas y hasta 3 meses. Después de la administración de este producto farmacéutico debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración con vacunas con virus vivos atenuados. En caso del sarampión, este deterioro puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, se debe comprobar la condición de los anticuerpos en pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión.
Interferencia con pruebas serológicas
El incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos previamente en la sangre después de la infusión de inmunoglobulina, puede llevar a unos resultados positivos desorientadores en las pruebas serológicas.

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

Fertilidad, Embarazo y lactancia

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

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

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido.
Fertilidad
En base a la experiencia clínica con IgG se sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

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

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

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

Se han recolectado RAM de los ensayos clínicos con Hizentra® de : 7 estudios de fase III en pacientes con PID (n= 231), dos estudios de fase IV en pacientes con PID (n= 74), un estudio de fase III (n= 115) y un estudio de extensión (n= 82) en pacientes con CIDP (N total = 502).

Las RAM informadas en estos estudios clínicos se resumen y categorizan de acuerdo con la Clase de Órganos y Sistemas de MedDRA (SOC y el Nivel de Término Preferido). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los siguientes criterios: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), Raros ≥1/10.000 a <1/1000), muy raras (≥1/100.000 a <1/10.000).

Para las RAM espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de los informes se clasifica como desconocida.

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

Clase de órgano y sistema MedDRA	RAM con el término MedDRA	Categoría de frecuencia de la RAM por paciente	Categoría de frecuencia de la RAM por infusión
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Poco frecuente	Rara
	Reacciones anafilácticas	Desconocida	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Poco común
	Mareos, Migraña	Frecuente	Rara
	Temblor (incluyendo hiperactividad psicomotriz)	Poco frecuente	Rara
	Meningitis aséptica	Poco frecuente	Muy rara
	Sensación quemante	Desconocido	Desconocido
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente	Rara
	Enrojecimiento	Poco frecuente	Rara
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocido	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Náusea, Vómito	Frecuente	Rara
	Diarrea, dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente

Clase de órgano y sistema MedDRA	RAM con el término MedDRA	Categoría de frecuencia de la RAM por paciente	Categoría de frecuencia de la RAM por infusión
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneao	Eritema cutáneo	Muy frecuente	Poco común
	Prurito, urticaria	Frecuente	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético	Frecuente	Poco frecuente
	Artralgia	Frecuente	Poco frecuente
	Espasmos musculares, debilidad muscular	Frecuente	Rara
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de infusión	Muy frecuente	Muy frecuente
	Piréxia, fatiga (incluyendo malestar)	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor de pecho, enfermedad gripal, dolor.	Frecuente	Rara
	Escalofríos (incluyendo hipotermia)	Poco frecuente	Rara
	Úlcera en el sitio de infusión	Desconocido	Desconocida
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Poco frecuente	Rara

Resultados del estudio HILO (IgPro20 4004)

Perfil de seguridad de los altos volúmenes de infusión por sitio y las altas tasas de infusión en las técnicas de inyección manual y administración asistida por bomba.

En el estudio que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de los volúmenes de infusión más altos por sitio y las tasas de infusión más altas aplicadas mediante la inyección manual y la administración asistida por bomba, se inscribieron un total de 49 pacientes con PID en los 3 grupos correspondientes (véase la sección 5.1 Efectos farmacodinámicos). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia, el tipo o la intensidad de los acontecimientos adversos entre los 3 grupos. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron reacciones locales de intensidad leve o moderada. El número, el tipo, la intensidad o la duración de las reacciones locales no aumentaron con el incremento del parámetro de infusión en ninguna de las cohortes del estudio. No se observaron diferencias relevantes entre los subgrupos de BMI≥/< 30 kg/m2 (n=14) y de edad (>/<18 años). Las tasas de infusión con bomba de hasta 100 ml/hora/sitio, los volúmenes de infusión de hasta 50 ml/sitio y la administración por inyección manual con tasas de flujo de hasta 2,0 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio) fueron bien tolerados. Los perfiles de seguridad fueron similares a los de los estudios previos de PID.

Resultados del estudio quincenal canadiense (IgPro20 4005)

Perfil de seguridad de la administración quincenal

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

Efectos de clase
Reacciones en el sitio de infusión para IgSC.

Población pediátrica
Los ensayos clínicos con Hizentra® mostraron un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos con PID.
Hizentra® no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos con CIDP menores de 18 años.

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

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

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

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

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

Condiciones de conservación y almacenamiento
Vida útil y precauciones especiales de conservación
Hizentra® puede conservarse hasta la fecha de vencimiento que figura en el estuche externo y en la etiqueta del vial a continuación de “EXP”. No utilizar el producto farmacéutico después de la fecha de vencimiento (EXP).

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

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

Vida útil después de abrir el envase:

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

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

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

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentación
Tamaños de los envases:
5 ml (1 g), 10 ml (2 g), o 20 ml (4 g) de solución en un vial.
5 ml (1 g), 10 ml (2 g), o 20ml (4 g) de solución en una Jeringa prellenada.
Se dispone de por cada tamaño de envase, multi-envases de 10 y 20 viales o 10 jeringas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 56.891

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

Directora Técnica: María Silvina Lázzari. Farmacéutica.

Fecha de la última revisión

Junio 2019

ARG-HIZ-0095