ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgSC)

Un ml contient :
Immunoglobuline humaine normale..... 200 mg
(pureté : au moins 98 % d'immunoglobulines de type G (IgG))

Flacons
Chaque flacon de 5 ml de solution contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 10 ml de solution contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 20 ml de solution contient : 4 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 50 ml de solution contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Seringues préremplies
Chaque seringue préremplie de 5 ml de solution contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque seringue préremplie de 10 ml de solution contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque seringue préremplie de 20 ml de solution contient : 4 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :
IgG1.....69 %
IgG2.....26 %
IgG3.....3 %
IgG4.....2 %

La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire
Hizentra contient approximativement 250 mmol/l (limites : 210 à 290) de L-proline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable sous-cutanée.
La solution est claire et jaune pâle ou brun clair.
Hizentra a une osmolalité approximative de 380 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :
– Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).

– Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques <4 g/l.

* DPAS = Défaut d'augmentation du titre d'anticorps IgG (< à 2 fois le titre initial) après vaccination anti-pneumococcique polysaccharidique et à antigènes polypeptidiques

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) :
– Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV.

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication.

Le traitement doit être initié et surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par des IgSC.

Posologie
Adultes et enfants (0 à 18 ans)

Traitement de substitution
Le produit doit être administré par voie sous-cutanée.

En traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre d'obtenir un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 6 g/ l ou conforme à l'intervalle de référence normal pour la classe d'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel. Chaque dose peut nécessiter d'être injectée sur différents sites.
Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.

Traitement immunomodulateur dans la PIDC
Le traitement par Hizentra est instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel par semaine, administrée en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs. La dose sous-cutanée initiale peut être équivalente à la précédente dose d'IgIV (calculée en dose hebdomadaire).
Par exemple, une dose de 1 g/kg d'IgIV administrée toutes les 3 semaines équivaudrait à une dose hebdomadaire de 0,33 g/kg d'Hizentra.
La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'Hizentra.

La dose devrait nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu' à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine.
Le traitement d'entretien par Hizentra dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période de plus de 18 mois. Une durée du traitement au-delà de 18 mois sera à personnaliser en fonction de la réponse du patient et d'un besoin démontré de poursuivre le traitement.

L'efficacité d'Hizentra par rapport au placebo a été démontrée après traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). On ne dispose pas de données comparatives directes sur Hizentra par rapport aux IgIV. Se reporter aussi à la rubrique 5.1.

Population pédiatrique
La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle chez les adultes puisque pour chaque indication, la posologie donnée est fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des indications du traitement de substitution.

Hizentra a été évalué chez 68 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à moins de 12 ans et 57 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG souhaités. Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée
La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose pour la population âgée n'est pas différente de celle chez les sujets âgés de 18 à 65 ans.
Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 13 sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour obtenir les taux d'IgG sériques souhaités.
Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 61 sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour obtenir le résultat clinique souhaité.

Mode d'administration

Par voie sous-cutanée uniquement.

Traitement à domicile
La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des patients à domicile. Le professionnel de santé doit choisir le mode de perfusion approprié (perfusion assistée ou à poussée manuelle), en fonction de la situation médicale du patient et de ses préférences. Des dispositifs de perfusion appropriés à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisés. Le patient ou le soignant doivent être instruits et formés à l'utilisation des dispositifs de perfusion, à la tenue du carnet de suivi du traitement, à la reconnaissance et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Hizentra peut être perfusé dans des sites tels que la région abdominale, la cuisse, le bras, et/ou la face latérale de la hanche.
Plusieurs dispositifs de perfusion peuvent être utilisés simultanément. La quantité de produit perfusé dans un site donné peut varier. Chez les nourrissons et les enfants, le site de perfusion peut être changé tous les 5-15 ml. Chez les adultes, il est possible d'administrer jusqu'à 50 ml/site. Le nombre de sites de perfusion n'est pas limité. Les sites de perfusion doivent être espacés au minimum de 5 cm.

Débit de perfusion
Hizentra peut être administré en utilisant :
- un dispositif de perfusion, ou
- une seringue à poussée manuelle.

Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins individuels du patient.

Perfusion assistée par un dispositif
Le débit de perfusion initial ne doit pas dépasser 20 ml/heure/site.
S'il est bien toléré (voir aussi rubrique 4.4), le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 35 ml/heure/site pendant les deux perfusions suivantes. Par la suite, si le patient tolère les premières perfusions à la dose complète par site et au débit maximal, une

augmentation du débit de perfusion des perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du patient et sur la base du jugement du professionnel de santé.

Perfusion par seringue à poussée manuelle
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 0,5 ml/min/site (30 ml/heure/site). S'il est bien toléré (voir aussi rubrique 4.4), le débit de perfusion peut être augmenté jusqu'à 2,0 ml/min/site (120 ml/heure/site). Par la suite, si le patient tolère les premières perfusions à la dose complète par site et au débit maximal, une augmentation du débit de perfusion des perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du patient et sur la base du jugement du professionnel de santé.

Une aiguille de 24 gauge ou de plus grand diamètre (c'est-à-dire, un plus petit numéro de gauge) peut être nécessaire pour permettre de perfuser les patients à des débits plus élevés. L'utilisation d'aiguilles plus fines (c'est-à-dire, numéro de gauge plus grand) peut rendre plus difficile l'administration manuelle d'Hizentra. Un seul site de perfusion par seringue peut être utilisé. Si l'administration avec une seringue supplémentaire d'Hizentra est requise, une nouvelle aiguille d'injection stérile doit être utilisée et le site de perfusion doit être changé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).
Patients atteints d'hyperprolinémie de type I ou II.
Hizentra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hizentra doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. L'administration accidentelle d'Hizentra dans un vaisseau sanguin peut entraîner un choc.

Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être respecté. Les patients doivent être étroitement suivis et surveillés à la recherche d'un éventuel effet indésirable au cours de la perfusion.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été suspendu pendant plus de huit semaines.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients :
- ne soient pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2) ;
- soient étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Plus particulièrement, afin de détecter des réactions indésirables potentielles, les patients naïfs de traitement à l'immunoglobuline humaine normale, les patients préalablement traités par un autre produit ou, après une longue période depuis la précédente perfusion doivent être surveillés au cours de la première perfusion et pendant l'heure qui suit.

Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Toute suspicion de réaction allergique ou anaphylactique exige un arrêt immédiat de l'injection. En cas d'état de choc, un traitement médical adapté doit être administré.

Hypersensibilité

Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par Hizentra uniquement sous étroite surveillance médicale.
Rarement, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur avec l'immunoglobuline humaine normale.

Thromboembolie
Des événements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (par exemple âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients avec troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient d'indiquer aux patients quels sont les premiers symptômes des événements thromboemboliques, y compris essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique, et de leur conseiller de contacter leur médecin dès qu'apparaissent ces symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)
Des cas de SMA ont été rapportés lors de l'utilisation des IgIV ou des IgSC. Généralement, le syndrome commence à se manifester plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Les patients présentant des signes et symptômes du SMA doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des examens du LCR, afin d'écarter toute autre cause d'une méningite. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut entraîner la rémission du SMA en l'espace de quelques jours et sans laisser de séquelles.

Information sur la prévention du risque de transmission d'agents infectieux
Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que les virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines et l'on présume que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Interférence avec des tests sérologiques
Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'allo-anticorps contre les globules rouges (test de Coombs).

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon/seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Population pédiatrique
Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population pédiatrique.

Population âgée
Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population âgée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué
L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler la teneur en anticorps chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Population pédiatrique
Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population pédiatrique.

Population âgée
Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population âgée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme enceinte. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né.
La poursuite du traitement chez la femme enceinte assure une immunité passive pour le nouveau-né.

Allaitement
Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme allaitant sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né.
Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

Fécondité
L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Hizentra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, par exemple la survenue de vertiges (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci disparaissent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Des réactions indésirables de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administration antérieure.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, douleur, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et rash.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau listant les effets indésirables
Les effets indésirables (EI) ont été recueillis dans 7 essais cliniques de phase III de Hizentra menées chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP) (n = 231), 2 études de phase IV menées chez des patients atteints de DIP (n=74), 1 étude de phase III (n = 115) et 1 étude d'extension (n = 82) menées chez des patients atteints de PIDC (N total=502 patients; 26 646 perfusions).
Les EI rapportés au cours de ces études cliniques sont résumés et présentés selon la terminologie MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term level) et par fréquence ci-dessous.

La fréquence par patient ou par perfusion a été évaluée selon les critères suivants : Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), Rare (≥1/10 000 à <1/1 000), Très rare (<1/10 000). Dans le cas des EI spontanés post-commercialisation, la fréquence des déclarations est considérée comme inconnue.
Dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Fréquence des effets indésirables (EI) associés à Hizentra obtenus à partir des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation, Taux de déclaration par patient ou par perfusion

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	**EI** (Termes préférentiels MedDRA, PT)	**Catégorie de fréquence des EI par patient**	**Catégorie de fréquence des EI par perfusion**
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare
	Réaction anaphylactique	Inconnue	Inconnue
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Peu fréquent
	Vertiges, migraine	Fréquent	Rare
	Tremblements (y compris hyperactivité psychomotrice)	Peu fréquent	Rare
	Syndrome de méningite aseptique	Peu fréquent	Très rare
	Sensation de brûlure	Inconnue	Inconnue
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent	Très rare
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent	Rare
	Rougeur	Peu fréquent	Rare
	Evènements emboliques et thrombotiques	Inconnue	Inconnue
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent
	Nausée, vomissements	Fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent	Peu fréquent
	Prurit, urticaire	Fréquent	Rare
	Douleur musculo-squelettique, arthralgie	Fréquent	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	**EI** (Termes préférentiels MedDRA, PT)	**Catégorie de fréquence des EI par patient**	**Catégorie de fréquence des EI par perfusion**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasme musculaire, faiblesse musculaire	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site de perfusion	Très fréquent	Très fréquent
	Fatigue (y compris malaise), pyrexie	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, douleur	Fréquent	Rare
	Frissons (y compris hypothermie)	Peu fréquent	Rare
	Ulcère au site de perfusion	Inconnue	Inconnue
Investigations	Augmentation de la créatininémie	Peu fréquent	Rare

Population pédiatrique
Des essais cliniques avec Hizentra ont montré un profil de sécurité global similaire chez des patients pédiatriques et adultes atteints de DIP.
Hizentra n'a pas été évalué dans les études cliniques chez les enfants de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée
Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population âgée. Les informations disponibles provenant d'essais cliniques n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité des patients ≥ 65 ans et celui des patients plus jeunes.
L'expérience post-commercialisation d'Hizentra chez les patients ≥ 65 ans montre un profil de sécurité similaire à celui des patients plus jeunes.
Veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sérum immun et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.
L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Mécanisme d'action

Dans le déficit immunitaire, des doses appropriées d'Hizentra sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'anticorps immunoglobuline G et ainsi aider à prévenir les infections.
Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution n'est pas entièrement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs.

DIP
Dans l'étude pivot européenne, prospective, multicentrique, à un bras, en ouvert, un total de 51 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 3 à 60 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 41 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,12 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à des concentrations moyennes comprises entre 7,99 et 8,25 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 1 831 perfusions de Hizentra chaque semaine.

Dans l'étude américaine, prospective, multicentrique, à un bras, en ouvert, 49 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 5 à 72 ans, ont été traités par Hizentra pendant une période allant jusqu'à 15 mois. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,23 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 12,53 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 2 264 perfusions de Hizentra chaque semaine.
Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant la période d'efficacité chez les sujets recevant Hizentra au cours des études cliniques.

Afin d'évaluer la sécurité et la tolérance de débits de perfusion supérieurs administrés au moyen d'une seringue à poussée manuelle ou d'une pompe à perfusion, 49 sujets atteints de DIP âgés de 2 à 75 ans ont été recrutés dans l'étude de phase IV HILO (Hizentra Label Optimization) multicentrique, non randomisée, en ouvert, menée en bras parallèles et ont été traités par Hizentra pendant au moins 12 semaines (11 enfants âgés de 2 à <18 ans, 35 adultes âgés de 18 à 65 ans et 3 sujets âgés de >65 ans). Dans le premier groupe de sujets recevant Hizentra au moyen d'une seringue à poussée manuelle (n = 16), de 2 à 7 perfusions par semaine ont été administrées à des débits de 30, 60 et 120 ml/heure/site (voir rubrique 4.2). Dans le second groupe de sujets recevant Hizentra au moyen d'une pompe à perfusion (n =18), des perfusions hebdomadaires d'Hizentra ont été administrées à des débits de 25, 50, 75 et 100 ml/heure/site. Dans un troisième groupe, des volumes de perfusion de 25, 40 et 50 ml par site ont en outre été évalués avec une administration par pompe à perfusion à des doses hebdomadaires d'Hizentra (n = 15). Dans les trois groupes, chaque paramètre de perfusion était utilisé pendant 4 semaines, après quoi les sujets ayant reçu avec succès le nombre minimal requis de perfusions valides pouvaient passer au paramètre supérieur suivant de perfusion.
Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets répondant à un paramètre de perfusion supérieur :

Groupe	**Paramètre de perfusion et taux de répondeurs (%)**			
1. débits de perfusion par seringue à poussée manuelle	**30 ml/heure/site**	**60 ml/heure/site**	**120 ml/heure/site**	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. débits de pompe à perfusion	**25 ml/heure/site**	**50 ml/heure/site**	**75 ml/heure/site**	**100 ml/heure/site**
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. volumes de pompe à perfusion	**25 ml/site**	**40 ml/site**	**50 ml/site**	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Répondeur : dans le groupe pompe à perfusion, un sujet ayant reçu ≥3 perfusions valides sur 4 pour un paramètre de perfusion ; dans le groupe perfusion par seringue à poussée manuelle, un patient ayant reçu ≥60 % de perfusions valides pour un paramètre de perfusion. Une perfusion était considérée comme valide si ≥ 95 % du débit/volume prévu pour ≥1 site de perfusion étaient atteints.

D’une manière générale, le nombre de perfusions sans réactions locales sévères par rapport au nombre total de perfusions (tolérance) était ≥ 0,98 dans tous les groupes, pour tous les paramètres de perfusion. Aucune différence cliniquement pertinente de concentrations minimales des IgG sériques n’a été observée entre l’inclusion au jour 1 et la fin de l’étude, chez tous les sujets.

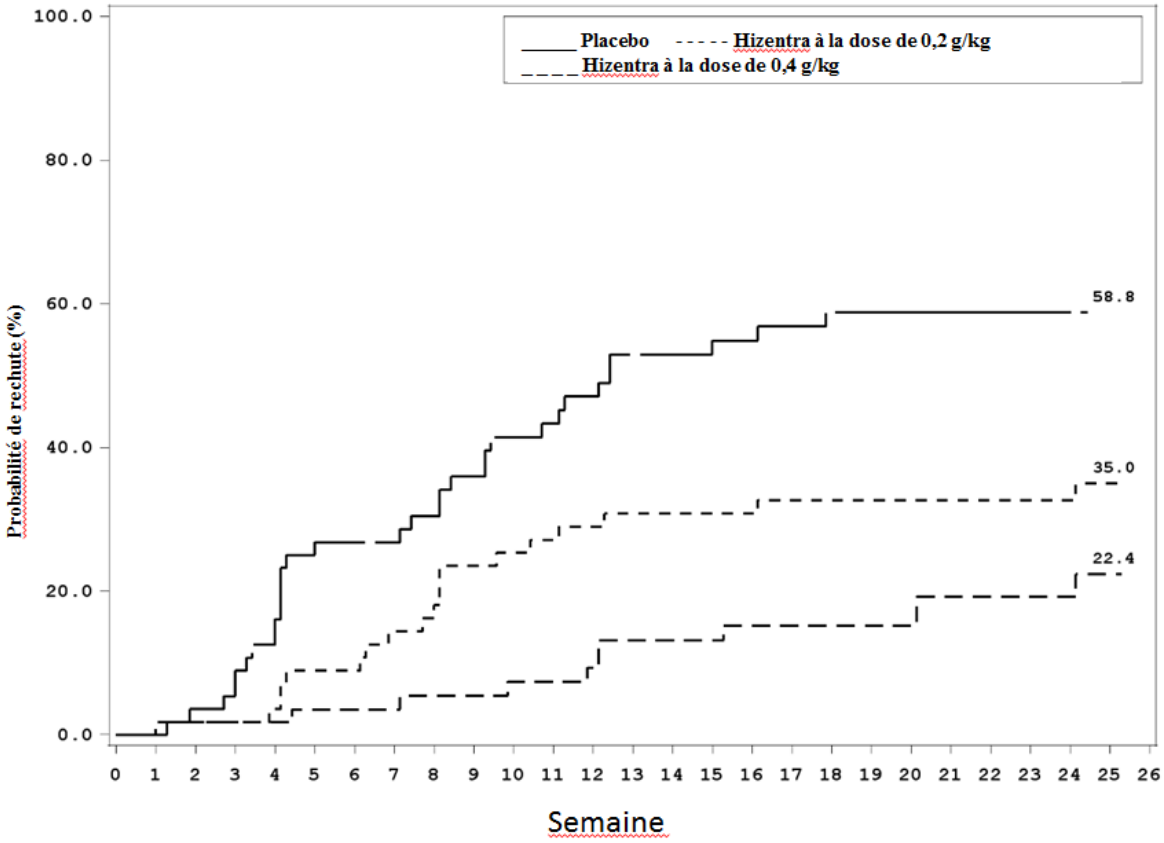
PIDC

La sécurité, l'efficacité et la tolérance d'Hizentra ont été évaluées chez les patients atteints de PIDC dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et menée en groupe parallèle, l'étude PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]. 172 adultes atteint de PIDC certaine ou probable précédemment traités et ayant répondus aux IgIV ont été randomisés dans un groupe Hizentra à la dose hebdomadaire de 0,2 g/kg p. c., dans un groupe Hizentra à la dose hebdomadaire de 0,4 g/kg p. c. et dans un groupe placebo, puis suivis pendant 24 semaines. La durée moyenne d'exposition était de 118,9 jours dans le groupe Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. et de 129 jours dans le groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c. (exposition maximale jusqu'à 167 et 166 jours dans chaque groupe, respectivement). Les sujets utilisaient généralement 4 sites de perfusion en parallèle (jusqu' à 8 sites en parallèle). Au total, 57 sujets du groupe placebo ont reçu 1514 perfusions, 57 sujets du groupe Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. ont reçu 2007 perfusions et 58 sujets du groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c. ont reçu 2218 perfusions (soit un total de 5739 perfusions).

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets présentant une rechute de la PIDC (définie comme une augmentation ≥ à 1 point du score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] ajusté par rapport au score initial) ou qui se sont retirés de l’étude pour toute autre raison au cours de la période de traitement par Hizentra.
Les deux doses d'Hizentra ont démontré une supériorité par rapport au placebo pour le critère principal. Un pourcentage plus faible statistiquement significatif de sujets traités par Hizentra, 32,8 % pour le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et 38,6 % pour le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., ont eu une rechute de la PIDC ou retirés pour d'autres raisons, comparativement à 63,2 % des sujets traités par placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,007$, respectivement). Si l'on ne tient compte que de la rechute, les taux de rechute de la PIDC étaient de 19,0 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et de 33,3 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., comparativement à 56,1 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,012$, respectivement). Par conséquent, au cours de la période de traitement allant jusqu' à 24 semaines, Hizentra a prévenu la rechute chez 81 % et 67 % des sujets du groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. et traité à la dose de 0,2 g/kg p. c., respectivement, tandis que dans le groupe placebo, 44 % des sujets n'ont pas connu de rechute.

Le délai avant rechute de la PIDC (figure 1) a été évalué, et les probabilités correspondantes de rechute de la PIDC basées sur les estimations de Kaplan-Meier étaient les suivantes : groupe placebo, 58,8 %; groupe Hizentra à la dose de 0,2 /kg p. c. , 35,0 %; et groupe Hizentra à la dose de 0,4 g/kg p. c., 22,4 %. Les Hazard ratio (IC 95 %) pour la dose la plus faible et la dose la plus élevée comparativement au placebo étaient de 0,48 (0,27, 0,85) et de 0,25 (0,12, 0,49) respectivement.
La différence observée entre les groupes traités par Hizentra à la dose de 0,2 g/kg p. c. et à la dose de de 0,4 g/kg p. c. n’a pas atteint une significativité statistique.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu’à rechute de la PIDC



Dans les scores d'efficacité (score INCAT, force de préhension moyenne et score total du Medical Research Council), l'état des sujets des deux groupes traités par Hizentra est resté stable, tandis que l'état des sujets du groupe placebo s'est détérioré. Le score R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale)* est resté stable pour les sujets du groupe Hizentra recevant la dose la plus élevée. Chez les sujets des deux groupes Hizentra, les paramètres électrophysiologiques sont restés stables.

Une étude d'extension de phase III, multicentrique, en ouvert sur 48 semaines, a été menée auprès de 82 patients atteints de PIDC issus de l'étude PATH. L'étude d'extension a porté sur la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement d'entretien par Hizentra à deux doses hebdomadaires, soit 0,2 g/kg p.c. et 0,4 g/kg p.c. En raison du design de l'étude, le même sujet a pu recevoir les deux doses pendant l'étude ; 72 sujets ont reçu des doses de 0,4 g/kg et 73 sujets ont reçu des doses de 0,2 g/kg pendant la période d'évaluation de l'efficacité. La période moyenne d'évaluation de l'efficacité était de 125,8 jours (intervalle : 1-330) dans le groupe 0,2 g/kg p.c. et de 196,1 jours (intervalle : 1-330) dans le groupe 0,4 g/kg p.c.. Les patients qui ont terminé l'étude pivot PATH sans présenter de rechute avec une dose de 0,4 g/kg p.c. et qui avaient initialement reçu cette dose dans l'étude d'extension ont eu un taux de rechute de 5,6 % (1/18 patients). Chez tous les patients ayant reçu 0,4 g/kg p.c. dans l'étude d'extension PATH, 9,7 % (7/72 patients) ont fait une rechute. Les patients qui ont terminé l'étude PATH sans rechute avec une dose de 0,2 g/kg p.c. et qui avaient initialement reçu cette dose dans l'étude d'extension ont eu un taux de rechute de 50 % (3/6 patients). Chez tous les patients ayant reçu 0,2 g/kg p.c. dans l'étude d'extension, 47,9 % (35/73 patients) ont présenté une rechute. Dans l'étude d'extension, il a été possible de diminuer la dose de 0,4 g/kg à 0,2 g/kg p.c. chez 67,9 % des sujets (19/28 patients) ayant terminé l'étude PATH à une dose de 0,4 g/kg p.c. sans présenter de rechute, les 9 patients en rechute ont tous récupéré dans les 4 semaines suivant le traitement par 0,4 g/kg p.c.. La force de préhension, le score total MRC et le score centile R-ODS sont restés stables par rapport à la baseline chez les patients qui n'ont jamais eu de rechute dans l'étude d'extension.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Hizentra ont été établies chez des sujets pédiatriques âgés de 2 à 18 ans. Hizentra a été évalué chez 68 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à moins de 12 ans et chez

57 sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans. Il n'y avait aucune différence au niveau des profils pharmacocinétiques, de sécurité et d'efficacité par rapport aux sujets adultes. Aucun ajustement spécifique de la dose pédiatrique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques souhaités. Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de DIP ayant participé aux études.
Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC.

Population âgée
Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et les sujets atteints de DIP âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques, Hizentra a été évalué chez 13 patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans.
Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et les sujets atteints de PIDC âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de PIDC, 61 sujets âgés de plus de 65 ans ont été traités par Hizentra.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution
Après administration par voie sous-cutanée de Hizentra, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ.

Elimination
Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

DIP
Lors d'un essai clinique de phase III évaluant Hizentra (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel.

Des simulations basées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques ont suggéré que des niveaux d'exposition aux IgG comparables ($ASC_{0\text{-}14jours}$, $C_{min\ 14jours}$) peuvent être obtenus si Hizentra est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en utilisant le double de la dose hebdomadaire pendant le traitement d'entretien.
Ces simulations ont en outre suggéré que des taux sériques résiduels comparables d'IgG peuvent être obtenus lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est administrée en quantités proportionnelles plus d'une fois par semaine (par exemple, 2 fois par semaine, 3 fois par semaine, 5 fois par semaine ou tous les jours).

La simulation de l'absence d'administration de 2 à 3 doses quotidiennes aboutie à une réduction médiane des taux sériques d'IgG ≤ 4 % par rapport à l'administration quotidienne régulière. En compensant les doses non administrées lorsque l'administration quotidienne reprend, le profil des concentrations médianes est restauré en 2 à 3 jours. Si les doses non administrées ne sont pas compensées lors de la reprise de l'administration, les taux résiduels d'IgG peuvent mettre jusqu'à 5 à 6 semaines pour revenir à l'état d'équilibre.

Population pédiatrique
Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques dans les études DIP.

Population âgée
Aucune différence globale en termes de paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les sujets atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et les sujets âgés de 18 à 65 ans.

PIDC

Dans l'étude PATH, les sujets (n = 172) ont atteint des taux résiduels stables sur une période de 24 semaines lorsqu'ils recevaient des doses hebdomadaires de 0,2 g/kg p. c. et de 0,4 g/kg p. c., respectivement. La concentration minimale moyenne d'IgG (SD) après traitement par Hizentra dans le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p. c. était de 20,4 (3,24) g/l et de 15,4 (3,06) g/l dans le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p. c. Des simulations avec des modèles pharmacocinétiques de la population dans l'étude PATH suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable (Cmax, ASC0-14 jours, Cmin, 14 jours) est atteinte lorsque le double de la dose hebdomadaire d'Hizentra est administrée toutes les deux semaines chez les sujets atteints de PIDC. En outre, ces simulations suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable est obtenue lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est divisée en plusieurs doses plus fréquentes (2 à 7 fois par semaine) dans la population des patients atteints de PIDC.

Population pédiatrique
Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints du PIDC.

Population âgée
Aucune différence globale en termes de paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les sujets atteints de PIDC âgés de plus de 65 ans et les sujets âgés de 18 à 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. La L-proline est un acide aminé physiologique non-essentiel.

La sécurité de Hizentra a été évaluée dans plusieurs études précliniques, avec une attention particulière portée à l'excipient L-proline. Les données non-cliniques obtenues sur la base des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-proline
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.
Une fois le flacon ou le blister de la seringue préremplie ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

Conserver le flacon ou le blister de la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons
5, 10 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) et 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (halobutyl), d'une capsule (sertissage en aluminium) et d'un disque amovible (plastique).

Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons :
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml
10 g / 50 ml

Seringues préremplies
5, 10 ou 20 ml de solution en seringue préremplie (copolymère cyclo-oléfine- (COC)) conditionnée en blister avec absorbeur d'oxygène.

Boîtes de 1 ou 10 seringues préremplies :
1 g / 5 ml
2 g / 10 ml
4 g / 20 ml

Les cotons imbibés d'alcool, les aiguilles et autres fournitures ou matériel ne sont pas contenus dans la boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Hizentra est une solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique ou dans des seringues préremplies à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, Hizentra doit être utilisé/ perfusé dès que possible après l'ouverture du flacon ou du blister de la seringue préremplie.

Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair.
Des solutions troubles ou présentant un dépôt ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé, déchet et absorbeur d'oxygène doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacons
EU/1/11/687/001
EU/1/11/687/002
EU/1/11/687/003
EU/1/11/687/004
EU/1/11/687/005
EU/1/11/687/006
EU/1/11/687/010
EU/1/11/687/011
EU/1/11/687/012
EU/1/11/687/013
EU/1/11/687/014

Seringues préremplies
EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018
EU/1/11/687/019
EU/1/11/687/020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 14 avril 2011
Date de premier renouvellement : 18 février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
CH-3000 Berne 22
Suisse

Ou

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la présentation des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit sont énoncées dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE ainsi que les mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
immunoglobuline humaine normale (IgSC)

2. COMPOSITION EN SUBTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient :
Immunoglobuline humaine normale 200 mg
IgG..... ≥ 98 %
IgA.....≤ 50 microgrammes

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-proline, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.
Lire la notice avant utilisation pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 x 5 ml
1 x 10 ml
1 x 20 ml
1 x 50 ml
10 x 5 ml
10 x 10 ml
10 x 20 ml
10 x 50 ml
20 x 5 ml
20 x 10 ml
20 x 20 ml

Flacon(s)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/687/001 1 x 5 ml flacon
EU/1/11/687/002 10 x 5 ml flacons
EU/1/11/687/003 20 x 5 ml flacons
EU/1/11/687/004 1 x 10 ml flacon
EU/1/11/687/005 10 x 10 m flacons
EU/1/11/687/006 20 x 10 ml flacons
EU/1/11/687/010 1 x 20 ml flacon
EU/1/11/687/011 10 x 20 ml flacons
EU/1/11/687/012 20 x 20 ml flacons
EU/1/11/687/013 1 x 50 ml flacon
EU/1/11/687/014 10 x 50 ml flacons

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g
10 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (seringue préremplie)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie
immunoglobuline humaine normale (IgSC)

2. COMPOSITION EN SUBTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient :
Immunoglobuline humaine normale 200 mg
IgG..... ≥ 98 %
IgA.....≤ 50 microgrammes

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-proline, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.
Lire la notice avant utilisation pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 x 5 ml
1 x 10 ml
1 x 20 ml
10 x 5 ml
10 x 10 ml
10 x 20 ml

Seringue(s) préremplie(s)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le blister de la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml seringue préremplie
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml seringues préremplies
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml seringue préremplie
EU/1/11/687/018 10 x 10 ml seringues préremplies
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml seringue préremplie
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml seringues préremplies

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Hizentra
1 g
2 g
4 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
immunoglobuline humaine normale (IgSC)
Voie sous-cutanée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie
immunoglobuline humaine normale (IgSC)
Voie sous-cutanée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée
Immunoglobuline humaine normale (IgSC = **I**mmuno**g**lobuline **s**ous-**c**utanée)

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?
3. Comment utiliser Hizentra ?
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hizentra ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Hizentra ?
Hizentra appartient à la classe de médicaments appelée immunoglobulines normales humaines. Les immunoglobulines sont également connues sous le nom d'anticorps et sont des protéines du sang qui aident votre organisme à combattre les infections.

Quel est le mécanisme d'action de Hizentra ?
Hizentra contient des immunoglobulines qui ont été fabriquées dans le sang d'individus sains. Les immunoglobulines sont produites par le système immunitaire du corps humain. Elles aident votre corps à combattre les infections causées par les bactéries et les virus ou à maintenir l'équilibre de votre système immunitaire (immunomodulation). Le médicament agit exactement de la même manière que les immunoglobulines naturellement présentes dans votre sang.

Dans quel cas Hizentra est-il utilisé ?
Traitement de substitution
Hizentra est utilisé pour ramener des taux anormalement bas d'immunoglobulines dans votre sang à des valeurs normales (traitement substitutif). Le médicament est utilisé chez les adultes et les enfants (0 à-18 ans) dans les situations suivantes :

1. Traitement des patients nés avec une capacité réduite ou l'incapacité à fabriquer des immunoglobulines (déficit immunitaire primitif (DIP)). Ceci inclut des affections telles que :
   - faibles taux d'immunoglobulines (hypogammaglobulinémie) ou absence d'immunoglobulines (agammaglobulinémie) dans le sang
   - combinaison de faibles taux d'immunoglobulines, infections fréquentes et incapacité à produire des quantités adéquates d'anticorps après la vaccination (déficit immunitaire commun variable)
   - combinaison d'un faible taux ou d'absence d'immunoglobulines et cellules immunitaires absentes ou non fonctionnelles (déficit immunitaire combiné sévère)
   - déficits en certaines sous-classes d'immunoglobuline G entraînant des infections récurrentes.

2. Traitement des patients présentant des taux d'immunoglobulines faibles ou dysfonctionnels dans le cadre d'affections acquises (immunodéficience secondaire) et souffrant d'infections graves ou récurrentes en raison d'un affaiblissement du système immunitaire résultant d'autres affections ou traitements.

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de PIDC
Hizentra est également utilisé chez les patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), une forme de maladie auto-immune. La PIDC se caractérise par une inflammation chronique des nerfs périphériques qui provoque une faiblesse musculaire et/ou un engourdissement principalement au niveau des jambes et des bras. Il semblerait que l'attaque du système de défense immunitaire soit à l'origine de l'inflammation, et les immunoglobulines présentes dans Hizentra aident à protéger les nerfs contre ces attaques (traitement immunomodulateur).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?

Ne perfusez PAS Hizentra :
- ► Si vous êtes allergique aux immunoglobulines humaines, au polysorbate 80 ou à la L-proline.
  - ➔ Avant le traitement, veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé de toute intolérance à l'un des composants précités dont vous avez pu faire l'objet.
- ► Si vous présentez une hyperprolinémie (une affection génétique qui se traduit par des taux élevés de proline, un acide aminé, dans le sang).
- ► Dans un vaisseau sanguin.

Avertissements et précautions
➔ Adressez-vous à votre médecin ou professionnel de santé avant d'utiliser Hizentra.

Vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines sans le savoir. Toutefois, les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement. Ceci peut se produire particulièrement si vous n'avez pas assez d'immunoglobulines de type A (IgA) dans votre sang (déficit en IgA).
➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé avant le traitement si vous présentez un déficit en immunoglobulines de type A (IgA). Hizentra contient des quantités résiduelles d'IgA susceptibles d'entraîner une réaction allergique.
Dans ces rares cas, des réactions allergiques comme une chute de tension soudaine ou un choc peuvent se manifester (voir aussi rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).
➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, arrêtez la perfusion et contactez votre médecin ou dirigez-vous vers l'hôpital le plus proche immédiatement.

➔ Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins ou des caillots sanguins, si votre sang est épais, ou si vous êtes immobilisé(e) depuis longtemps. Ces éléments peuvent augmenter votre risque d'avoir un caillot sanguin après avoir utilisé Hizentra. Informez également votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments car certains, tels que ceux qui contiennent de l'estrogène (par exemple, pilules contraceptives), peuvent augmenter votre risque de développer un caillot sanguin. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes et des symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, douleur et gonflement d'un membre, faiblesse ou engourdissement d'un côté du corps après avoir reçu Hizentra.

➔ Contactez votre médecin si vous présentez les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement après avoir reçu Hizentra. Votre médecin décidera s'il est nécessaire d'effectuer d'autres tests et de poursuivre ou non le traitement par Hizentra.

Votre médecin évitera les complications potentielles en s'assurant que :
- ► Vous n'êtes pas sensible à l'immunoglobuline humaine normale.
  Le médicament doit, dans un premier temps, être perfusé lentement. Le débit de perfusion recommandé doit être strictement suivi (voir rubrique 3 « Comment utiliser Hizentra ?»).

► Vous serez étroitement surveillé à la recherche d'éventuels symptômes pendant toute la durée de la perfusion, plus particulièrement :
- si vous recevez de l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois
- si vous avez reçu un médicament différent auparavant
- si le traitement a été interrompu pendant une longue période (plus de huit semaines).

Dans ces circonstances, une surveillance est recommandée pendant la première perfusion et pendant l'heure qui suit. Si les points ci-dessus ne vous concernent pas, il est recommandé de rester en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Autres médicaments et Hizentra

➔ Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

➔ Vous ne devez pas mélanger Hizentra avec d'autres médicaments.

➔ Avant d'être vacciné(e) par votre médecin, veuillez l'informer de votre traitement par Hizentra. Hizentra peut altérer l'efficacité de certains vaccins à virus vivant atténué, notamment les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. En conséquence, vous devez attendre 3 mois au moins avant de pouvoir recevoir ces vaccins après la prise de ces médicaments. Cette perte d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an pour la vaccination contre la rougeole.

Grossesse, allaitement et fertilité

➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé que vous êtes enceinte, que vous prévoyez de tomber enceinte ou que vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir Hizentra au cours de votre grossesse ou pendant que vous allaitez.

Aucune étude clinique sur Hizentra n'a été menée chez la femme enceinte. Cependant, des médicaments contenant des immunoglobulines sont utilisés chez des femmes enceintes ou allaitantes depuis des années et aucun effet nocif sur la grossesse ou chez le bébé n'a été observé.

Si vous allaitez et recevez Hizentra, les immunoglobulines du médicament peuvent également être présentes dans le lait maternel. Par conséquent, votre bébé peut être protégé contre certaines infections.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients peuvent ressentir des effets, tels que des vertiges ou des nausées, pendant le traitement par Hizentra ; Ces effets peuvent affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines avant que ces effets n'aient disparu.

Hizentra contient de la proline

Vous ne devez pas l'utiliser si vous souffrez d'hyperprolinémie (voir aussi rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ? »). Veuillez le signaler à votre médecin avant le traitement.

Autres informations importantes sur Hizentra

Tests sanguins

Après l'administration de Hizentra, les résultats de certains tests sanguins (tests sérologiques) peuvent être altérés pendant un certain temps.

➔ Veuillez informer le médecin de votre traitement par Hizentra avant tout test sanguin.

Informations sur la composition de Hizentra

Hizentra est produit à partir de plasma humain (la partie liquide du sang). Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour éviter une contamination des patients. Ces mesures comprennent :

- une sélection rigoureuse des donneurs de sang ou de plasma visant à exclure ceux présentant un risque infectieux *et*
- une recherche de signes de virus/d'infections effectuée sur chaque don et pool de plasma.

Les fabricants de ces médicaments intègrent également au processus des étapes d'inactivation ou d'élimination des virus du sang ou du plasma. Malgré ces mesures, la possibilité d'une contamination ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'infection.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ou virus du SIDA), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C (inflammation hépatique), ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

➔ Chaque fois que vous recevez une dose de Hizentra, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit pour garder une trace des lots utilisés (voir rubrique 3, « Comment utiliser Hizentra »).

Hizentra contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon/seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Hizentra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie
Votre médecin calculera la dose que vous pouvez recevoir en se basant sur votre poids et votre réponse au traitement.
La dose ou l'intervalle entre les doses ne doit pas être modifié sans consulter votre médecin.
Si vous pensez que vous devriez recevoir Hizentra plus ou moins fréquemment, parlez-en à votre médecin.
Si vous croyez avoir oublié de prendre une dose, parlez-en à votre médecin le plus tôt possible.

Traitement de substitution
Votre médecin déterminera si vous avez besoin d'une dose de charge (patients adultes et pédiatriques) comprise au moins entre 1 et 2,5 ml/kg de poids corporel, répartie sur plusieurs jours. Puis vous pourrez recevoir des doses d'entretien à intervalles réguliers, une fois par jour à une fois toutes les deux semaines, afin de parvenir à une dose cumulée mensuelle d'environ 2 à 4 ml/kg de poids corporel. Votre professionnel de santé peut ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Traitement immunomodulateur
Votre médecin débutera le traitement par Hizentra 1 semaine après votre dernière perfusion intraveineuse d'immunoglobuline en administrant sous la peau (sous-cutanée) une dose hebdomadaire de 1,0 à 2,0 ml/kg de poids corporel. Votre médecin déterminera votre dose hebdomadaire d'Hizentra. Les doses d'entretien hebdomadaires peuvent être divisées en doses plus faibles et administrées aussi souvent que nécessaire pendant la semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, votre médecin doublera la dose hebdomadaire d'Hizentra. Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Mode et voie d'administration
En cas de traitement à domicile, il sera instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par IgSC et habitué à la prise en charge des patients dans le cadre d'un traitement à domicile.

Vous serez instruit et formé :
- aux techniques aseptiques de perfusion

- à la tenue d'un carnet de suivi du traitement, et
- aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Site(s) de perfusion
- Administrer Hizentra sous la peau uniquement.
- Vous pouvez perfuser Hizentra dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (> 50 ml), essayer de les administrer sur plusieurs sites.
- Vous pouvez utiliser un nombre illimité de sites simultanément. Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.
- Dans le cas où vous utilisez une technique de perfusion assistée par un dispositif (par exemple, pompe à perfusion), plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément.
- Dans le cas où vous utilisez la technique d'administration par seringue à poussée manuelle, vous ne pouvez utiliser qu'un seul site de perfusion par seringue. Si vous avez besoin d'administrer une seringue supplémentaire d'Hizentra, vous devez utiliser une nouvelle aiguille d'injection stérile et changer de site de perfusion.
- Le volume de produit perfusé dans un site particulier peut varier.

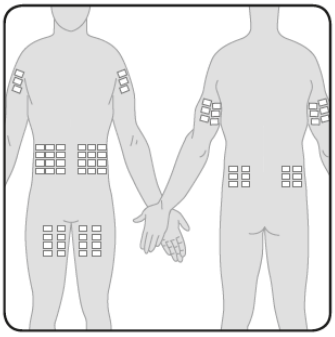
Débit(s) de perfusion
Votre médecin déterminera la technique d'administration et le débit de perfusion appropriés à votre usage en tenant compte de votre dose, de la fréquence d'administration et de la tolérance du produit.

Perfusion assistée par un dispositif :
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 20 ml/heure/site. S'il est bien toléré, vous pouvez augmenter progressivement le débit jusqu'à 35 ml/heure/site pendant les deux perfusions suivantes. Par la suite, le débit de perfusion peut être augmenté selon votre tolérance.

Perfusion par seringue à poussée manuelle :
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 0,5 ml/min/site (30 ml/heure/site). S'il est bien toléré, vous pouvez augmenter le débit jusqu'à 2,0 ml/min/site (120 ml/heure/site) lors des perfusions suivantes. Par la suite, le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de votre tolérance.

Instructions d'utilisation

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour administrer Hizentra.	
1	**Surface propre** Bien nettoyer une table ou une autre surface plane en utilisant une lingette antiseptique.
2	**Assembler le matériel** Placer Hizentra et tout le matériel nécessaire pour la perfusion sur une surface plane propre.
3	**Se laver et se sécher les mains soigneusement**
4	**Inspecter les flacons** Vérifier visuellement l'absence de particules dans la solution d'Hizentra ou la décoloration ainsi que la date d'expiration avant l'administration Hizentra. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules. Ne pas utiliser de solutions qui ont été congelées. Administrer la solution à température ambiante ou à la température corporelle. Une fois qu'un flacon a été ouvert, utiliser la solution immédiatement.
5	**Préparer la perfusion d'Hizentra** ***Nettoyer le bouchon du flacon*** – Enlever la capsule de protection du flacon pour voir la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Nettoyer le bouchon avec une lingette alcoolisée ou une préparation antiseptique et laisser le sécher.

	Transférer Hizentra dans la seringue pour perfusion Adapter un dispositif de transfert ou une aiguille à une seringue stérile, en utilisant une technique aseptique. Si vous utilisez un dispositif de transfert (perforateur à prise d'air), suivre les instructions fournies par le fabricant du dispositif. Si vous utilisez une aiguille, tirer sur le piston de la seringue pour aspirer la quantité d'air qui correspond à la quantité d'Hizentra à retirer. Ensuite, insérer l'aiguille dans le centre du bouchon du flacon et injecter l'air dans l'espace vide du flacon (pas dans le liquide), pour éviter la formation de mousse. Enfin, retirer le volume nécessaire d'Hizentra. En cas d'utilisation de plusieurs flacons, répéter cette étape pour obtenir la dose nécessaire.
6	**Préparer la tubulure** Relier la tubulure ou l'aiguille à la seringue. Purger la tubulure pour éliminer tout l'air restant.
7	**Préparer le(s) site(s) de perfusion** **Choisir le(s) site(s) de perfusion –** Le nombre et l'emplacement des sites **de perfusion** dépend du volume de la dose totale. Chaque site **de perfusion** doit être espacé d'au moins 5 cm. Vous pouvez utiliser un nombre illimité de sites simultanément.  **Nettoyer le(s) site(s) de perfusion** en utilisant un antiseptique cutané, Laisser sécher chaque site avant de débuter l'injection.
8	**Insérer l'aiguille** Pincer la peau entre 2 doigts et enfoncer l'aiguille dans le tissu sous-cutané. **Fixer l'aiguille sur la peau -** Si nécessaire, utiliser une compresse et une bande ou un pansement transparent pour maintenir l'aiguille en place.
9	**Perfuser Hizentra** Débuter la perfusion. Si vous utilisez une pompe, suivre les instructions du fabricant.
10	**Remplir le carnet de traitement** Noter les données suivantes dans votre carnet de traitement : • la date d'administration, • le numéro de lot du médicament, et • le volume perfusé, le débit, le nombre et l'emplacement des sites de perfusion.
11	**Nettoyer** Après l'administration, tout produit non utilisé et tout le matériel d'administration utilisé doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou professionnel de santé.

Si vous avez pris plus de Hizentra que vous n'auriez dû
Si vous pensez avoir pris trop de Hizentra, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

Si vous oubliez de prendre Hizentra
Si vous pensez avoir manqué une dose, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- ► Dans des cas isolés, vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines et des réactions allergiques telles qu'une chute soudaine de la tension artérielle ou un choc peuvent se produire (par exemple, vous pouvez vous sentir étourdi, avoir des vertiges, vous évanouir en station debout, avoir froid aux mains et aux pieds, avoir la sensation d'un rythme cardiaque anormal ou des douleurs à la poitrine, ou avoir une vision brouillée).
- ► Dans des cas isolés vous pouvez ressentir une douleur et/ou un gonflement du bras ou de la jambe avec une sensation de chaleur sur la région affectée, une décoloration du bras ou de la jambe, un essoufflement inexpliqué, une douleur ou un inconfort thoracique qui s'aggrave lorsque la respiration est profonde, un pouls rapide inexpliqué, un engourdissement ou une faiblesse d'un côté du corps, une confusion soudaine ou des troubles de la parole ou de la compréhension qui peuvent être des signes d'un caillot sanguin.
- ► Dans des cas isolés vous pouvez avoir mal à la tête avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière, qui peuvent être des signes de SMA (syndrome de méningite aseptique), qui est une inflammation réversible et non infectieuse temporaire des membranes entourant le cerveau et la moelle épinière.
  - ➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, arrêtez la perfusion et allez immédiatement dans l'hôpital le plus proche.

Veuillez également lire la rubrique 2 de cette notice concernant le risque de réactions allergiques, de caillots sanguins et de SMA.

Les effets secondaires observés dans les études cliniques contrôlées sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les effets secondaires observés après la commercialisation sont de fréquence inconnue :

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (surviennent chez plus de 1 patient sur 10) :
- Maux de tête
- Éruption cutanée
- Réactions au site de perfusion

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (surviennent chez 1 à 10 patients sur 100) :
- Vertiges
- Migraine
- Augmentation de la tension artérielle (hypertension)
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Sensation de malaise (nausée)
- Vomissements
- Démangeaisons (prurit)
- Cloques (urticaire)
- Douleurs au niveau des muscles et des os (douleurs musculo-squelettiques)
- Douleur articulaire (arthralgie)
- Fièvre

- Fatigue, y compris sensation de malaise général (malaise)
- Douleur thoracique
- Symptômes pseudo-grippaux
- Douleur

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (surviennent chez 1 à 10 patients sur 1 000) :
- Hypersensibilité
- Secousses involontaires dans une ou plusieurs parties du corps (tremblements, y compris l'hyperactivité psychomotrice)
- Rythme cardiaque rapide (tachycardie)
- Rougeur
- Spasmes musculaires
- Faiblesse musculaire
- Frissons, y compris température corporelle basse
- Résultats des analyses sanguines anormaux pouvant laisser penser à une altération de la fonction hépatique et rénale

Dans des cas isolés, une ulcération du site de perfusion ou une sensation de brûlure peuvent se produire.

➔ Vous pouvez réduire les effets secondaires possibles si vous perfusez Hizentra lentement.

De tels effets indésirables peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement.

Veuillez également vous référer à la rubrique 2 intitulée « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ? » pour d'autres détails sur les circonstances qui augmentent le risque d'effet indésirable.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hizentra ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après la mention « EXP ».
- Comme la solution ne contient pas de conservateur, vous devez l'utiliser/ la perfuser dès que possible après ouverture du flacon.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Hizentra ?

- La **substance active** est de l'immunoglobuline humaine normale. Un ml contient 200 mg d'immunoglobuline humaine normale, composée d'au moins 98 % d'immunoglobuline de type G (IgG).
  Le pourcentage approximatif des sous-classes d'IgG est le suivant :
  IgG1 .....69%
  IgG2 .....26 %
  IgG3 .....3 %
  IgG4 .....2 %
  Ce médicament contient des traces d'IgA (pas plus de 50 microgrammes/ml).

- Les **autres composants** (excipients) sont la L-proline, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Hizentra et contenu de l'emballage extérieur ?
Hizentra est une solution injectable sous-cutanée (200 mg/ml). La couleur peut varier de jaune pâle à brun clair.
Hizentra est disponible en flacons de 5, 10, 20 ou 50 ml.
Hizentra est aussi disponible en seringues préremplies de 5, 10 et 20 ml.

Conditionnements
Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons.

Hizentra est aussi disponible en boite de 1 ou 10 seringues préremplies.
A noter que les cotons imbibés d'alcool, les aiguilles et autres fournitures ou matériel ne sont pas contenus dans la boite.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o
Tel: +385 1 5588297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Slovenija
NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji.
Tel: +386 41 42 0002

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament: http://www.ema.europa.eu.

Notice : Information de l'utilisateur

Hizentra 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie
Immunoglobuline humaine normale (IgSC = **I**mmuno**g**lobuline **s**ous-**c**utanée)

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?
3. Comment utiliser Hizentra ?
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hizentra ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hizentra et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Hizentra ?
Hizentra appartient à la classe de médicaments appelée immunoglobulines normales humaines. Les immunoglobulines sont également connues sous le nom d'anticorps et sont des protéines du sang qui aident votre organisme à combattre les infections.

Quel est le mécanisme d'action de Hizentra ?
Hizentra contient des immunoglobulines qui ont été fabriquées à partir de sang d'individus sains. Les immunoglobulines sont produites par le système immunitaire du corps humain. Elles aident votre corps à combattre les infections causées par les bactéries et les virus ou à maintenir l'équilibre de votre système immunitaire (immunomodulation). Le médicament agit exactement de la même manière que les immunoglobulines naturellement présentes dans votre sang.

Dans quel cas Hizentra est-il utilisé ?
Traitement de substitution
Hizentra est utilisé pour ramener des taux anormalement bas d'immunoglobulines dans votre sang à des valeurs normales (traitement substitutif). Le médicament est utilisé chez les adultes et les enfants (0 à-18 ans) dans les situations suivantes :

1. Traitement des patients nés avec une capacité réduite ou l'incapacité à fabriquer des immunoglobulines (déficit immunitaire primitif (DIP)). Ceci inclut des affections telles que :
    - faibles taux d'immunoglobulines (hypogammaglobulinémie) ou absence d'immunoglobulines (agammaglobulinémie) dans le sang
    - combinaison de faibles taux d'immunoglobulines, infections fréquentes et incapacité à produire des quantités adéquates d'anticorps après la vaccination (déficit immunitaire commun variable)
    - combinaison d'un faible taux ou d'absence d'immunoglobulines et cellules immunitaires absentes ou non fonctionnelles (déficit immunitaire combiné sévère)
    - déficits en certaines sous-classes d'immunoglobuline G entraînant des infections récurrentes.

2. Traitement des patients présentant des taux d'immunoglobulines faibles ou dysfonctionnels dans le cadre d'affections acquises (immunodéficience secondaire) et souffrant d'infections graves ou récurrentes en raison d'un affaiblissement du système immunitaire résultant d'autres affections ou traitements.

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de PIDC
Hizentra est également utilisé chez les patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), une forme de maladie auto-immune. La PIDC se caractérise par une inflammation chronique des nerfs périphériques qui provoque une faiblesse musculaire et/ou un engourdissement principalement au niveau des jambes et des bras. Il semblerait que l'attaque du système de défense immunitaire soit à l'origine de l'inflammation, et les immunoglobulines présentes dans Hizentra aident à protéger les nerfs contre ces attaques (traitement immunomodulateur).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ?

Ne perfusez **PAS** Hizentra :
- ► Si vous êtes allergique (hypersensible) aux immunoglobulines humaines, au polysorbate 80 ou à la L-proline.
  - ➔ Avant le traitement, veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé de toute intolérance à l'un des composants précités dont vous avez pu faire l'objet.
- ► Si vous présentez une hyperprolinémie (une affection génétique qui se traduit par des taux élevés de proline, un acide aminé, dans le sang).
- ► Dans un vaisseau sanguin.

Avertissements et précautions
➔ Adressez-vous à votre médecin ou professionnel de santé avant d'utiliser Hizentra.

Vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines sans le savoir. Toutefois, les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement. Ceci peut se produire particulièrement si vous n'avez pas assez d'immunoglobulines de type A (IgA) dans votre sang (déficit en IgA).
➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé avant le traitement si vous présentez un déficit en immunoglobulines de type A (IgA). Hizentra contient des quantités résiduelles d'IgA susceptibles d'entraîner une réaction allergique.
Dans ces rares cas, des réactions allergiques comme une chute de tension soudaine ou un choc peuvent se manifester (voir aussi rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).
➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, arrêtez la perfusion et contactez votre médecin ou dirigez-vous vers l'hôpital le plus proche immédiatement.

➔ Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins ou des caillots sanguins, si votre sang est épais, ou si vous êtes immobilisé(e) depuis longtemps. Ces éléments peuvent augmenter votre risque d'avoir un caillot sanguin après avoir utilisé Hizentra. Informez également votre médecin si vous utilisez d'autres médicaments car certains, tels que ceux qui contiennent de l'estrogène (par exemple, pilules contraceptives), peuvent augmenter votre risque de développer un caillot sanguin. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes et des symptômes tels qu'essoufflement, douleur thoracique, douleur et gonflement d'un membre, faiblesse ou engourdissement d'un côté du corps après avoir reçu Hizentra.

➔ Contactez votre médecin si vous présentez les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement après avoir reçu Hizentra. Votre médecin décidera s'il est nécessaire d'effectuer d'autres tests et de poursuivre ou non le traitement par Hizentra.

Votre médecin évitera les complications potentielles en s'assurant que :
- ► Vous n'êtes pas sensible à l'immunoglobuline humaine normale.
  Le médicament doit, dans un premier temps, être perfusé lentement. Le débit de perfusion recommandé doit être strictement suivi (voir rubrique 3 « Comment utiliser Hizentra ? »).

► Vous serez étroitement surveillé à la recherche d'éventuels symptômes pendant toute la durée de la perfusion, plus particulièrement :
- si vous recevez de l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois
- si vous avez reçu un médicament différent auparavant
- si le traitement a été interrompu pendant une longue période (plus de huit semaines).

Dans ces circonstances, une surveillance est recommandée pendant la première perfusion et pendant l'heure qui suit. Si les points ci-dessus ne vous concernent pas, il est recommandé de rester en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Autres médicaments et Hizentra

➔ Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

➔ Vous ne devez pas mélanger Hizentra avec d'autres médicaments.

➔ Avant d'être vacciné(e) par votre médecin, veuillez l'informer de votre traitement par Hizentra. Hizentra peut altérer l'efficacité de certains vaccins à virus vivant atténué, notamment les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. En conséquence, vous devez attendre 3 mois au moins avant de pouvoir recevoir ces vaccins après la prise de ces médicaments. Cette perte d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an pour la vaccination contre la rougeole.

Grossesse, allaitement et fertilité

➔ Veuillez informer votre médecin ou professionnel de santé que vous êtes enceinte, que vous prévoyez de tomber enceinte ou que vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir Hizentra au cours de votre grossesse ou pendant que vous allaitez.

Aucune étude clinique sur Hizentra n'a été menée chez la femme enceinte. Cependant, des médicaments contenant des immunoglobulines sont utilisés chez des femmes enceintes ou allaitantes depuis des années et aucun effet nocif sur la grossesse ou chez le bébé n'a été observé.

Si vous allaitez et recevez Hizentra, les immunoglobulines du médicament peuvent également être présentes dans le lait maternel. Par conséquent, votre bébé peut être protégé contre certaines infections.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients peuvent ressentir des effets, tels que des vertiges ou des nausées, pendant le traitement par Hizentra ; Ces effets peuvent affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines avant que ces effets n'aient disparu.

Hizentra contient de la proline

Vous ne devez pas l'utiliser si vous souffrez d'hyperprolinémie (voir aussi rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ? »). Veuillez le signaler à votre médecin avant le traitement.

Autres informations importantes sur Hizentra

Tests sanguins

Après l'administration de Hizentra, les résultats de certains tests sanguins (tests sérologiques) peuvent être altérés pendant un certain temps.

➔ Veuillez informer le médecin de votre traitement par Hizentra avant tout test sanguin.

Informations sur la composition de Hizentra

Hizentra est produit à partir de plasma humain (la partie liquide du sang). Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour éviter une contamination des patients. Ces mesures comprennent :

- une sélection rigoureuse des donneurs de sang ou de plasma visant à exclure ceux présentant un risque infectieux *et*
- une recherche de signes de virus/d'infections effectuée sur chaque don et pool de plasma.

Les fabricants de ces médicaments intègrent également au processus des étapes d'inactivation ou d'élimination des virus du sang ou du plasma. Malgré ces mesures, la possibilité d'une contamination ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'infection.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ou virus du SIDA), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C (inflammation hépatique), ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

➔ Chaque fois que vous recevez une dose de Hizentra, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit pour garder une trace des lots utilisés (voir rubrique 3, « Comment utiliser Hizentra »).

Hizentra contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon/seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

3. Comment utiliser Hizentra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie
Votre médecin calculera la dose que vous pouvez recevoir en se basant sur votre poids et votre réponse au traitement.
La dose ou l'intervalle entre les doses ne doit pas être modifié sans consulter votre médecin.
Si vous pensez que vous devriez recevoir Hizentra plus ou moins fréquemment, parlez-en à votre médecin.
Si vous croyez avoir oublié de prendre une dose, parlez-en à votre médecin le plus tôt possible.

Traitement de substitution
Votre médecin déterminera si vous avez besoin d'une dose de charge (patients adultes et pédiatriques) comprise au moins entre 1 et 2,5 ml/kg de poids corporel, répartie sur plusieurs jours. Puis vous pourrez recevoir des doses d'entretien à intervalles réguliers, une fois par jour à une fois toutes les deux semaines, afin de parvenir à une dose cumulée mensuelle d'environ 2 à 4 ml/kg de poids corporel. Votre professionnel de santé peut ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Traitement immunomodulateur
Votre médecin débutera le traitement par Hizentra 1 semaine après votre dernière perfusion intraveineuse d'immunoglobuline en administrant sous la peau (sous-cutanée) une dose hebdomadaire de 1,0 à 2,0 ml/kg de poids corporel. Votre médecin déterminera votre dose hebdomadaire d'Hizentra. Les doses d'entretien hebdomadaires peuvent être divisées en doses plus faibles et administrées aussi souvent que nécessaire pendant la semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, votre médecin doublera la dose hebdomadaire d'Hizentra. Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose en fonction de votre réponse au traitement.

Mode et voie d'administration
En cas de traitement à domicile, il sera instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires/ PIDC par IgSC et habitué à la prise en charge des patients dans le cadre d'un traitement à domicile.

Vous serez instruit et formé :
- aux techniques aseptiques de perfusion

- à la tenue d'un carnet de suivi du traitement, et
- aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Site(s) de perfusion
- Administrer Hizentra sous la peau uniquement.
- Vous pouvez perfuser Hizentra dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (> 50 ml), essayer de les administrer sur plusieurs sites.
- Vous pouvez utiliser un nombre illimité de sites simultanément. Les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 5 cm.
- Dans le cas où vous utilisez une technique de perfusion assistée par un dispositif (par exemple, pompe à perfusion), plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément.
- Dans le cas où vous utilisez la technique d'administration par seringue à poussée manuelle, vous ne pouvez utiliser qu'un seul site de perfusion par seringue. Si vous avez besoin d'administrer une seringue supplémentaire d'Hizentra, vous devez utiliser une nouvelle aiguille d'injection stérile et changer de site de perfusion.
- Le volume de produit perfusé dans un site particulier peut varier.

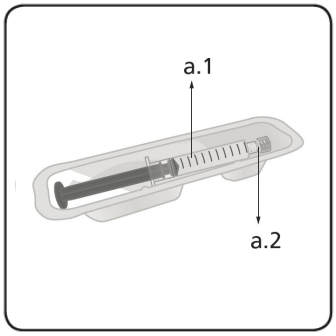
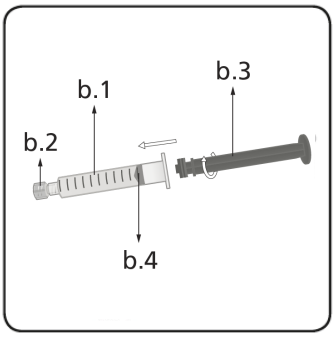
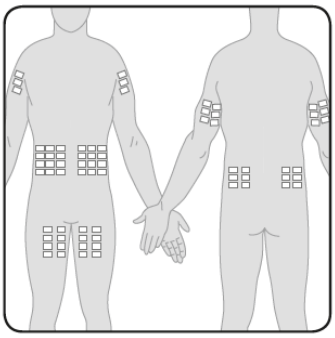
Débit(s) de perfusion
Votre médecin déterminera la technique d'administration et le débit de perfusion appropriés à votre usage en tenant compte de votre dose, de la fréquence d'administration et de la tolérance du produit.

Perfusion assistée par un dispositif :
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 20 ml/heure/site. S'il est bien toléré, vous pouvez augmenter progressivement le débit jusqu'à 35 ml/heure/site pendant les deux perfusions suivantes. Par la suite, le débit de perfusion peut être augmenté selon votre tolérance.

Perfusion par seringue à poussée manuelle :
Le débit de perfusion initial recommandé ne doit pas dépasser 0,5 ml/min/site (30 ml/heure/site). S'il est bien toléré, vous pouvez augmenter le débit jusqu'à 2,0 ml/min/site (120 ml/heure/site) lors des perfusions suivantes. Par la suite, le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de votre tolérance.

Instructions d'utilisation

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour administrer Hizentra.	
1	**Surface propre** Bien nettoyer une table ou une autre surface plane en utilisant une lingette antiseptique.
2	**Assembler le matériel** Placer Hizentra et tout le matériel nécessaire pour la perfusion sur une surface plane propre.
3	**Se laver et se sécher les mains soigneusement**
4	**Inspecter les seringues préremplies sous blister** Vérifier visuellement l'absence de particules dans la solution d'Hizentra ou l'absence de décoloration ainsi que la date d'expiration avant l'administration Hizentra. Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules. Ne pas utiliser de solutions qui ont été congelées. Administrer la solution à température ambiante ou à la température corporelle. Une fois qu'une seringue préremplie sous blister a été ouverte, utiliser la solution immédiatement. Veuillez éliminer l'absorbeur d'oxygène (qui se trouve sous la seringue).
5	**Préparer la perfusion d'Hizentra** Les seringues préremplies de 5 ml, 10 ml et 20 ml sont fournies prêtes à l'emploi. Les seringues préremplies de 5 ml et 10 ml (a.1) sont entièrement assemblées.

	 Pour la seringue préremplie de 20 ml (b.1), visser la tige du piston (b.3) sur le bouchon de la seringue préremplie avec le filetage intérieur (b.4) avant utilisation. Toutes les seringues préremplies ont un raccord lisse standard (a.2 et b.2), qui est une connexion vissée au bout de la seringue pour une parfaite étanchéité. Si vous utilisez une pompe seringue, les seringues préremplies d'Hizentra peuvent être connectées directement à la pompe, si la taille de la seringue correspond aux caractéristiques de la pompe. Si la seringue préremplie peut être connectée directement à la pompe, aller à l'Etape 6. Si la seringue préremplie d'Hizentra ne correspond pas aux caractéristiques de la pompe, le contenu de la seringue préremplie peut alors être transféré dans une autre seringue d'une taille spécifique à la pompe. 
6	**Préparer la tubulure** Relier la tubulure ou l'aiguille à la seringue. Purger la tubulure pour é[illegible]
7	**Préparer le(s) site(s) de perfusion** **Choisir le(s) site(s) de perfusion –** Le nombre et l'emplacement des sites de perfusion dépend du volume de la dose totale. Chaque site de perfusion doit être espacé d'au moins 5 cm. Vous pouvez utiliser un nombre illimité de sites simultanément. **Nettoyer le(s) site(s) de perfusion** en utilisant un antiseptique cutané, Laisser sécher chaque site avant de débuter l'injection. 

8	**Insérer l'aiguille** Pincer la peau entre 2 doigts et enfoncer l'aiguille dans le tissu sous-cutané. **Fixer l'aiguille sur la peau -** Si nécessaire, utiliser une compresse et une bande ou un pansement transparent pour maintenir l'aiguille en place.
9	**Perfuser Hizentra** Débuter la perfusion. Si vous utilisez une pompe, suivre les instructions du fabricant.

10	**Remplir le carnet de traitement** Noter les données suivantes dans votre carnet de traitement : • la date d'administration, • le numéro de lot du médicament, et • le volume perfusé, le débit, le nombre et l'emplacement des sites de perfusion.
11	**Nettoyer** Après l'administration, tout produit non utilisé et tout matériel d'administration utilisé, y compris l'absorbeur d'oxygène doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou professionnel de santé.

Si vous avez pris plus de Hizentra que vous n'auriez dû
Si vous pensez avoir pris trop de Hizentra, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

Si vous oubliez de prendre Hizentra
Si vous pensez avoir manqué une dose, informez-en votre médecin dans les plus brefs délais.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

► Dans des cas isolés vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines et des réactions allergiques telles qu'une chute soudaine de la tension artérielle ou un choc peuvent se produire (par exemple, vous pouvez vous sentir étourdi, avoir des vertiges, vous évanouir en station debout, avoir froid aux mains et aux pieds, avoir la sensation d'un rythme cardiaque anormal ou des douleurs à la poitrine, ou avoir une vision brouillée).
► Dans des cas isolés vous pouvez ressentir une douleur et/ou un gonflement du bras ou de la jambe avec une sensation de chaleur sur la région affectée, une décoloration du bras ou de la jambe, un essoufflement inexpliqué, une douleur ou un inconfort thoracique qui s'aggrave lorsque la respiration est profonde, un pouls rapide inexpliqué, un engourdissement ou une faiblesse d'un côté du corps, une confusion soudaine ou des troubles de la parole ou de la compréhension qui peuvent être des signes d'un caillot sanguin.
► Dans des cas isolés, vous pouvez avoir mal à la tête avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière, qui peuvent être des signes de SMA (syndrome de méningite aseptique), qui est une inflammation réversible et non infectieuse temporaire des membranes entourant le cerveau et la moelle épinière.
➔ Si vous remarquez de tels symptômes au cours de la perfusion de Hizentra, arrêtez la perfusion et allez immédiatement dans l'hôpital le plus proche.

Veuillez également lire la rubrique 2 de cette notice concernant le risque de réactions allergiques, de caillots sanguins et de SMA.

Les effets secondaires observés dans les études cliniques contrôlées sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les effets secondaires observés après la commercialisation sont de fréquence inconnue :

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (surviennent chez plus de 1 patient sur 10) :
- Maux de tête
- Eruption cutanée
- Réactions au site de perfusion

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (surviennent chez 1 à 10 patients sur 100) :

- Vertiges
- Migraine
- Augmentation de la tension artérielle (hypertension)
- Diarrhée
- Douleur abdominale
- Sensation de malaise (nausée)
- Vomissements
- Démangeaisons (prurit)
- Cloques (urticaire)
- Douleurs au niveau des muscles et des os (douleurs musculo-squelettiques)
- Douleur articulaire (arthralgie)
- Fièvre
- Fatigue, y compris sensation de malaise général (malaise)
- Douleur thoracique
- Symptômes pseudo-grippaux
- Douleur

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (surviennent chez 1 à 10 patients sur 1 000) :
- Hypersensibilité
- Secousses involontaires dans une ou plusieurs parties du corps (tremblements, y compris l'hyperactivité psychomotrice)
- Rythme cardiaque rapide (tachycardie)
- Rougeur
- Spasmes musculaires
- Faiblesse musculaire
- Frissons, y compris température corporelle basse
- Résultats des analyses sanguines anormaux pouvant laisser penser à une altération de la fonction hépatique et rénale

Dans des cas isolés, une ulcération du site de perfusion ou une sensation de brûlure peuvent se produire.

➔ Vous pouvez réduire les effets secondaires possibles si vous perfusez Hizentra lentement.

De tels effets indésirables peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement.

Veuillez également vous référer à la rubrique 2 intitulée « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hizentra ? » pour d'autres détails sur les circonstances qui augmentent le risque d'effet indésirable.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hizentra ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette de la seringue préremplie après la mention « EXP ».

- Comme la solution ne contient pas de conservateur, vous devez l'utiliser/ la perfuser dès que possible après ouverture du blister de la seringue préremplie.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver le blister de la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Hizentra ?

- La **substance active** est de l'immunoglobuline humaine normale. Un ml contient 200 mg d'immunoglobuline humaine normale, composée d'au moins 98 % d'immunoglobuline de type G (IgG).
  Le pourcentage approximatif des sous-classes d'IgG est le suivant :
  IgG1 .....69 %
  IgG2 .....26 %
  IgG3 .....3 %
  IgG4 .....2 %
  Ce médicament contient des traces d'IgA (pas plus de 50 microgrammes/ml).

- Les **autres composants** (excipients) sont la L-proline, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Hizentra et contenu de l'emballage extérieur ?
Hizentra est une solution injectable sous-cutanée (200 mg/ml). La couleur peut varier de jaune pâle à brun clair.
Hizentra est disponible en seringues préremplies de 5, 10 ou 20 ml. Chaque seringue préremplie est emballée dans un blister qui contient un absorbeur d'oxygène pour la protéger de la décoloration. Veuillez éliminer l'absorbeur d'oxygène.

Hizentra est aussi disponible en flacons de 5, 10, 20 et 50 ml.

Conditionnements
Boîtes de 1 ou 10 seringues préremplies.

Hizentra est aussi disponible en boîte de 1, 10 ou 20 flacons.

A noter que les cotons imbibés d'alcool, les aiguilles et autres fournitures ou matériel ne sont pas contenus dans la boite.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Slovenija
NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji.
Tel: +386 41 42 0002

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament: http://www.ema.europa.eu.