

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Inmunoglobulina Humana Normal

Solución para inyección subcutánea

CSL Behring

Nombre del Medicamento

Hizentra

Composición

a. Ingrediente activo

Inmunoglobulina humana normal para inyección subcutánea (Ig SC)*

Proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98 % es inmunoglobulina de tipo G (IgG).

La distribución aproximada de las subclases de IgG es la siguiente:

IgG₁ 69 %, IgG₂ 26 %, IgG₃ 3 %, IgG₄ 2 %.

El contenido máximo de inmunoglobulina de tipo A (IgA) es de 50 microgramos/ml.

*Producido a partir del plasma de donantes humanos

b. Excipientes

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

Forma Farmacéutica y contenido de principio activo por unidad

Solución para inyección subcutánea.

1 ml contiene: 200 mg de proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98 % es inmunoglobulina del tipo G (IgG) (20 % solución).

Hizentra tiene una osmolalidad de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

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

Indicaciones Terapéuticas

Terapia sustitutiva administrada por vía subcutánea en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Hizentra Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RW N° 12548 el 18-MAY-2021

Hizentra CL-RDS/ES_Rev.: 12-JUN-2019_CCDS V6.0 (y CCDS V5.0 + CCDS V4.0 parcial)

Terapia inmunomoduladora:

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

Posología/Forma de administración

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

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados los niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal (ver sección "Farmacocinética").

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

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

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP

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

Posología para niños y adolescentes

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

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

Población geriátrica

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 13 sujetos con IDP de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

Hizentra se evaluó en estudios clínicos en 61 sujetos con CIDP de >65 años de edad y no se necesitaron ajustes específicos de la dosis para lograr los niveles séricos deseados de IgG.

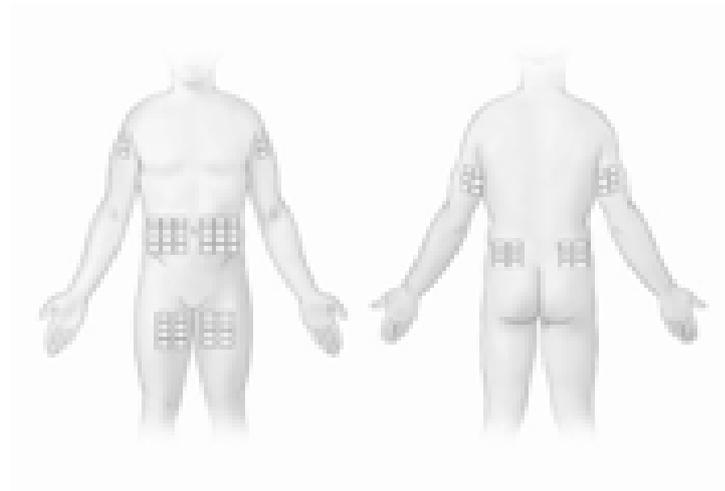
Forma de administración

Hizentra debe administrarse únicamente por vía subcutánea.

Hizentra se puede perfundir en sitios tales como el abdomen, el muslo, la parte superior del brazo y/o la cadera lateral (ver figura 1). En caso de dosis altas (> 50 ml en adultos y >5-15 ml en niños), se podría recomendar su administración en múltiples sitios. Se puede utilizar más de un dispositivo, simultáneamente, para la perfusión. El volumen de producto infundido en un sitio en especial puede variar.

Los sitios de perfusión deben estar a unos 5 cm (2 pulgadas) de distancia. Para las administraciones posteriores, se deben cambiar los sitios de perfusión.

Figura 1. Posibles sitios para la perfusión de Hizentra



Velocidad de perfusión

Hizentra se puede perfundir con:

- un dispositivo de perfusión o
- por empuje manual, con una jeringa

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente.

Perfusión asistida por dispositivo

La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 20 ml/hora/sitio.

En caso de buena tolerancia (ver también sección “Advertencias y precauciones para el uso”), la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta 35 ml/hora/sitio para las dos siguientes perfusiones. Posterior a esto, la velocidad de la perfusión puede aumentarse adicionalmente según lo tolere el paciente.

Perfusión con empuje manual

La velocidad recomendada de perfusión inicial no debe exceder de 0,5 ml/min/sitio (30 ml/hora/sitio).

Si se tolera bien, la velocidad de perfusión puede aumentarse hasta 2,0 ml/min/sitio (120 ml/hora/sitio), de acuerdo con el criterio del profesional de la salud y la tolerancia individual del paciente.

Se recomienda el uso de agujas de calibre 24 o más grandes (es decir, un número de calibre menor).

El uso de agujas más pequeñas (es decir, un número de calibre mayor) puede dificultar el empuje manual de Hizentra. Sólo se puede perfundir en un sitio de perfusión por jeringa. De ser necesaria una administración adicional con una jeringa de Hizentra, se debe utilizar una nueva aguja de inyección estéril y se debe cambiar el sitio de perfusión.

Hizentra Solución Inyectable 200 mg/mL

Reg. ISP N° B-2420/19

Folleto Profesional aprobado en RW N° 12548 el 18-MAY-2021

Hizentra CL-RDS/ES_Rev.: 12-JUN-2019_CCDS V6.0 (y CCDS V5.0 + CCDS V4.0 parcial)

Tratamiento en casa

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

Para pacientes en riesgo, administrar Hizentra en la dosis mínima y a una velocidad de perfusión adecuada (ver la sección “Advertencias y precauciones de uso”).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver la sección “Composición”).

Hiperprolinemia tipo I o II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Vía de administración

Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de *shock*.

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

Hipersensibilidad/anafilaxia

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

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

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

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

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión-inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).
- son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de *shock*, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo

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

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)

Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y

síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

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

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

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

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

Interacciones

Vacunas con virus atenuados vivos

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

Efectos sobre los análisis serológicos

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

El tratamiento continuo de la mujer embarazada asegura la inmunidad pasiva del recién nacido.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada por algunas reacciones adversas relacionadas con Hizentra. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento, deben esperar a que éstas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Efectos Indeseables

Resumen del perfil de seguridad

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

Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) con Hizentra se han recolectado desde: 7 estudios fase III en pacientes con IDP (n = 231), 2 estudios fase IV en pacientes con IDP (n = 74), 1 estudio fase III (n = 115) y un estudio de extensión (n = 82) en pacientes con CIDP (total N = 502).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($\geq 1/100.000$ a $< 1/10.000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia post-comercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	RAM Término de MedDRA	Categoría de frecuencia de RAM por paciente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos, Migraña	Frecuente
	Temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Meningitis aséptica	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal	Frecuente
	Náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético	Frecuente
	Artralgia	Frecuente
	Espasmos musculares, debilidad muscular	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de perfusión	Muy frecuente
	Fatiga (inclusive malestar), pirexia	Frecuente
	Dolor de pecho, enfermedad similar a la influenza, dolor	Frecuente
	Escalofríos (inclusive hipotermia)	Poco frecuente
	Úlcera del sitio de perfusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatinina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Reacciones en el lugar de la perfusión de IgSC.

Población pediátrica

En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos con IDP

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

Población geriátrica

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

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver el apartado "Advertencias y precauciones de uso".

Sobredosis

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

Propiedades/Efectos

Código ATC: J06BA01

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración extravascular.

Hizentra contiene IgG con un espectro amplio de anticuerpos contra agentes infecciosos. Tiene una distribución de subclases IgG estrechamente proporcional a la del plasma humano. Se conservan las funciones Fc y Fab de la molécula IgG.

Por lo general, Hizentra se prepara a partir de mezcla de plasmas humanos procedente de una cantidad no inferior a 1.000 donantes por una combinación de fraccionamiento con etanol frío, fraccionamiento con ácido octanoico, combinado con una filtración de profundidad asistida con filtro, y cromatografía de intercambio de aniones.

Mecanismo de acción

Este medicamento suministra un amplio espectro de anticuerpos IgG opsonizantes y neutralizantes contra una gran variedad de agentes bacterianos y víricos. En pacientes inmunodeficientes las dosis adecuadas de Hizentra pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de anticuerpos IgG hasta los valores normales y, por ende, ayudar a combatir infecciones.

No se comprende en su totalidad el mecanismo de acción en CIDP, pero puede incluir efectos inmunomoduladores.

Efectos farmacodinámicos

La seguridad y eficacia de Hizentra en pacientes ha sido evaluada en 7 estudios fase III en pacientes con IDP, en 2 estudios fase IV con IDP y en 1 estudio fase III en pacientes con CIDP, inclusive 1 estudio de extensión.

IDP

En un ensayo fundamental prospectivo abierto, de un solo brazo y multicéntrico europeo, un total de 51 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 3 y los 60 años, fueron tratados con Hizentra hasta por 41 semanas. La dosis media semanal administrada fue de 119 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 7.99–8.25 g/l. Los sujetos recibieron en total 1831 infusiones semanales de Hizentra.

En el estudio de extensión posterior, un total de 40 pacientes que habían sido tratados previamente en el estudio fundamental (de 4 a 52 años de edad) fueron incluidos y tratados durante un máximo de 46

meses con la misma dosis. Los pacientes recibieron un total de 5405 perfusiones semanales de Hizentra.

Se alcanzaron concentraciones mínimas de IgG constantes durante todo el periodo de tratamiento, con concentraciones medias de entre 7.5 y 8.5 g/l, lo que confirmó los resultados del estudio fundamental. La tasa de infecciones bacterianas serias agudas (IBSa) fue de 0.0478 por paciente por año, con un límite superior del intervalo de confianza (IC) del 99 % de 0.1252.

En un ensayo prospectivo abierto, de un solo brazo y multicéntrico en E.U.A., un total de 49 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 5 y los 72 años, fueron tratados con Hizentra hasta 15 meses. La dosis media semanal administrada fue de 228 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 12.53 g/l. Los sujetos recibieron en total 2264 perfusiones semanales de Hizentra.

En el estudio de extensión llevado a cabo posteriormente en E.U.A., un total de 21 pacientes que habían sido tratados previamente (de entre 5 y 69 años de edad) fueron incluidos y tratados durante un máximo de 87 semanas con la misma dosis. Los pacientes recibieron un total de 1735 perfusiones semanales de Hizentra.

Se alcanzaron concentraciones mínimas de IgG estables durante todo el periodo de tratamiento, con concentraciones medias de entre 11.71 y 12.76 g/l (media global de 11.98 g/l), lo que confirmó los resultados del estudio fundamental. En ninguno de los pacientes tratados se observaron concentraciones mínimas inferiores a 5 g/l durante el tratamiento. La tasa de IBSa fue de 0.06 por paciente y año, con un límite superior del intervalo de confianza del 99 % de 0.257.

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de velocidades de perfusión más altas aplicadas con las técnicas de empuje manual y de asistencia por bomba, 49 sujetos con IDP de 2 a 75 años de edad fueron incluidos en un estudio abierto, multicéntrico, de brazos paralelos, no aleatorizado de fase IV y fueron tratados con Hizentra durante al menos 12 semanas (11 pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad, 35 pacientes adultos de 18 a 65 años de edad y 3 pacientes geriátricos >65 años de edad). En el grupo de pacientes (n = 16) que recibió Hizentra con la técnica de empuje manual (cohorte de velocidad de flujo de empuje manual), fueron administradas entre 2 y 7 perfusiones por semana con las velocidades de flujo de 25-30, 60 y 120 ml/hora/sitio, correspondientes a 0,5 ml/min, 1,0 ml/min o 2,0 ml/min por sitio. En el grupo de pacientes (n = 18) que recibió Hizentra con la administración asistida por bomba (cohorte de velocidad de flujo asistida por bomba), fueron administradas perfusiones semanales de Hizentra con una velocidad de flujo de 25, 50, 75 y 100 ml/hora/sitio. Además, fueron evaluados mayores volúmenes de perfusión de 25, 40 y 50 ml por sitio (cohorte de volumen por bomba)

en la administración asistida por bomba de dosis semanales de Hizentra (n = 15). En los tres grupos, cada parámetro de perfusión fue utilizado durante 4 semanas, luego de lo cual los sujetos que lo toleraron pudieron cambiar al siguiente parámetro de perfusión más alto.

En general, la tolerabilidad* fue $\geq 0,98$ para todos los niveles de parámetros de perfusión en todas las cohortes. El porcentaje de sujetos que respondió a un parámetro de perfusión mayor (= respondedor**) fue del 100% en la cohorte de velocidad de flujo de empuje manual a 30 ml/hora y a 60 ml/hora, y del 87,5% a 120 ml/hora por sitio; en la cohorte de velocidad de flujo asistido por bomba fue del 77,8% a 25 ml/hora y a 50 ml/hora, del 66,7% a 75 ml/hora y del 61,1% a 100 ml/hora por sitio; en la cohorte de volumen asistido por bomba fue del 86,7% a 25 ml, del 73,3% a 40 ml y a 50 ml por sitio. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las concentraciones mínimas de IgG sérico entre los valores iniciales en el día 1 y al final del estudio en todos los sujetos.

* Tolerabilidad: número de perfusiones sin reacciones locales graves dividido por el número total de perfusiones.

** Respondedor:

Cohortes asistidas por bomba: un sujeto que realizó ≥ 3 perfusiones válidas de 4 para un parámetro de perfusión.

Cohorte de velocidad de flujo de empuje manual: un sujeto que realizó el número mínimo de perfusiones válidas ($\geq 60\%$) para un nivel de parámetro de perfusión.

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

CIDP

La seguridad, eficacia y tolerabilidad de Hizentra en pacientes con CIDP se han evaluado en un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos PATH [Polineuropatía y tratamiento con Hizentra]. 172 sujetos previamente tratados con IVIg se les administró aleatoriamente a los grupos con 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra semanales, con 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra semanales o con placebo y se continuó por las 24 semanas posteriores. La duración media de exposición a Hizentra fue de 118,9 días en los grupos con 0,2 g/kg de p.c. semanales y 129 días en el

grupo con 0,4 g/kg de p.c. semanales (exposición máxima de hasta 167 y 166 días en cada grupo, respectivamente). Los sujetos utilizaron generalmente 4 sitios de infusión en paralelo (hasta 8 sitios en paralelo). En total, 57 sujetos recibieron 1514 infusiones en el grupo con placebo, 57 sujetos recibieron 2007 infusiones en el grupo con 0,2 g/kg de p.c. del grupo Hizentra y 58 sujetos recibieron 2218 infusiones en el grupo con 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra (en total 5739 infusiones).

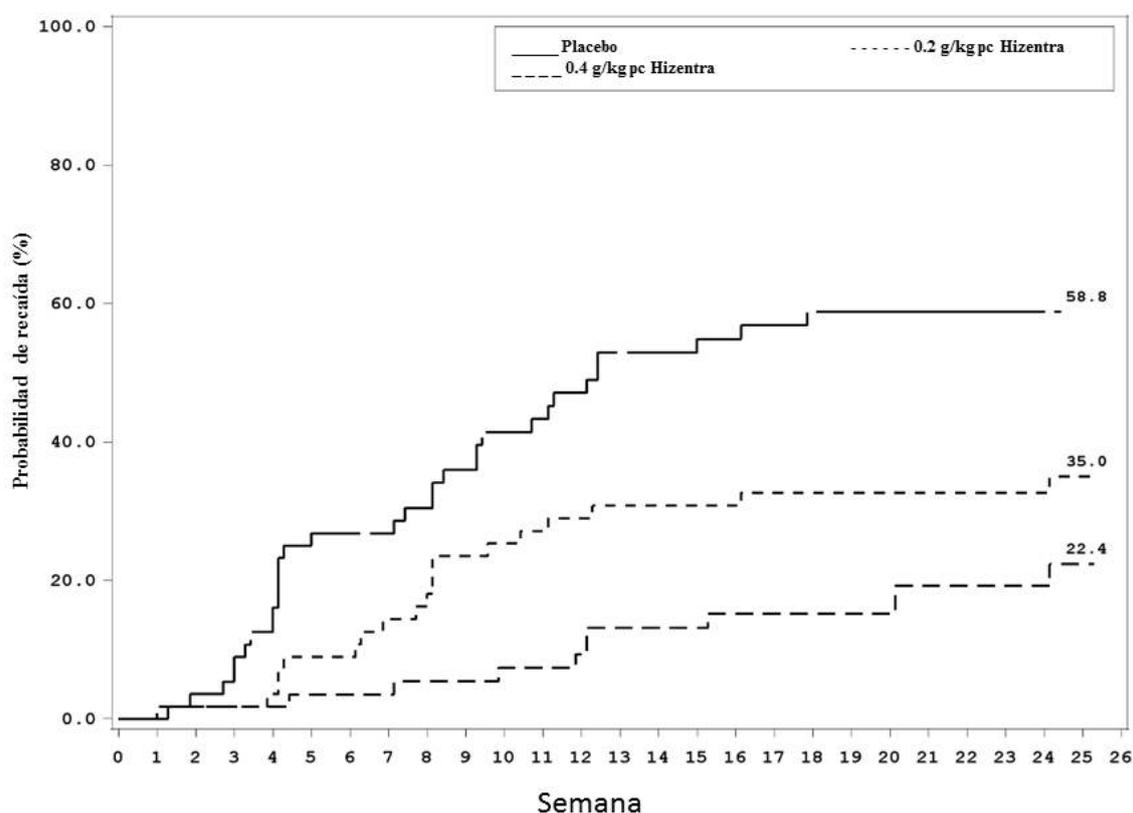
El criterio de valoración de eficacia principal fue el porcentaje de sujetos que tuvieron una recaída de CIDP (definida como un ≥ 1 incremento de un punto en la puntuación ajustada de Causa y Tratamiento de Neuropatía Inflamatoria [INCAT, por sus siglas en inglés] en comparación con la puntuación inicial) o fueron retirados por cualquier otro motivo en el período de tratamiento con Hizentra.

Ambas dosis con Hizentra demostraron superioridad por encima del placebo para el criterio de valoración principal. Un porcentaje inferior, estadísticamente significativo, de sujetos tratados con Hizentra, 32,8 % para el grupo con 0,4 g/kg de p.c. y 38,6 % para el grupo con 0,2 g/kg de p.c., experimentaron una recaída de CIDP o se retiraron por otros motivos en comparación con 63,2 % de sujetos tratados con placebo ($p < 0,001$ o $p = 0,007$, respectivamente). Cuando solo se considera la recaída, las tasas de recaída con CIDP fueron 19,0 % para 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra y 33,3 % para 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra en comparación con 56,1 % para placebo ($p < 0,001$ o $p = 0,012$, respectivamente). Por consiguiente, durante el período de tratamiento de hasta 24 semanas con Hizentra evitaron las recaídas en un 81 % y 67 % de los sujetos en el grupo con 0,4 g/kg de p.c. y 0,2 g/kg de p.c., respectivamente, mientras que en el grupo con placebo 44 % de sujetos continuaron sin recaídas.

Se evaluó el tiempo hasta la recaída de CIDP (Figura 2), y las probabilidades correspondientes de recaída de CIDP sobre la base de los cálculos de Kaplan-Meier fueron: placebo, 58,8 %; 0,2 g/kg de p.c. de Hizentra, 35,0 %; y 0,4 g/kg de p.c. de Hizentra, 22,4 %. La tasa de riesgo (IC de 95 %) para las dosis inferiores y la dosis superior comparada con el placebo fue de 0,48 (0,27; 0,85) y 0,25 (0,12; 0,49), respectivamente.

La diferencia observada entre los grupos con Hizentra de 0,2 g/kg de p.c. y de 0,4 g/kg de p.c. no alcanzó un significado estadístico.

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



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

En un estudio de fase III, multicéntrico, de 48 semanas de duración, abierto y de extensión se inscribieron 82 pacientes con CIDP provenientes del estudio PATH. El estudio de extensión evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo de la terapia de mantenimiento con Hizentra en dos dosis semanales de 0,2 g/kg y 0,4 g/kg de p.c. Debido al diseño del estudio, el mismo sujeto podía recibir ambas dosis durante el estudio; 72 sujetos recibieron dosis de 0,4 g/kg y 73 sujetos recibieron dosis de 0,2 g/kg durante el período de evaluación de la eficacia. La media del período de evaluación de la eficacia fue de 125,8 días (intervalo: 1-330) en el grupo de 0,2 g/kg, y de 196,1 días (intervalo: 1-330) en el grupo de 0,4 g/kg de p.c. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recaídas con la dosis de 0,4 g/kg de p.c. e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión, tuvieron una

tasa de recaída de 5,6 % (1/18 pacientes). De todos los pacientes que recibieron la dosis de 0,4 g/kg de p.c. en el estudio de extensión PATH, el 9,7% (7/72 pacientes) tuvo una recaída. Los pacientes que completaron el estudio PATH sin recaída con la dosis de 0,2 g/kg de p.c. e inicialmente recibieron esta dosis en el estudio de extensión, tuvieron una tasa de recaída de 50% (3/6 pacientes). De todos los pacientes que recibieron la dosis de 0,2 g/kg de p.c. en el estudio de extensión, el 47,9% (35/73 pacientes) tuvo una recaída. Fue posible realizar una disminución de la dosis en los pacientes del estudio de extensión, de 0,4 g/kg a 0,2 g/kg de p.c. sin ocurrencia de recaída en 67,9% de los sujetos (19/28 pacientes). Todos los pacientes con recaída se recuperaron dentro de las 4 semanas después del tratamiento con la dosis de 0,4 g/kg de p.c. La fuerza de agarre, la puntuación acumulada del Consejo de Investigación Médica y el puntaje en centiles de la Escala de discapacidad general, elaborada según Rasch (R-ODS) permanecieron estables, en comparación con los valores iniciales en pacientes que nunca habían sufrido una recaída en el estudio de extensión.

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

Farmacocinética

Absorción y distribución

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

Eliminación

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

IDP

En un estudio clínico fase III con Hizentra (n = 46), los pacientes lograron niveles mínimos sostenidos (mediana 8,1 g/l) durante un período de 29 semanas al recibir dosis semanales medianas de 0,06 a 0,24 g/kg de p.c.

Las simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos poblacionales sugirieron que se logra una exposición a IgG comparable ($C_{máx}$, $AUC_{0-14días}$, $C_{mín, 14 días}$) cuando la dosis doble semanal de Hizentra se administra cada dos semanas.

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

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

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

CIDP

En el estudio PATH, los sujetos ($n = 172$) alcanzaron niveles de concentración mínima sostenida durante un período de 24 semanas al recibir dosis semanales de 0,2 g/kg de p.c. y 0,4 g/kg de p.c., respectivamente. La concentración mínima promedio (SD) de IgG después del tratamiento con Hizentra en el grupo con 0,4 g/kg acorde de p.c. fue de 20,4 (3,24) g/l y de 15,4 (3,06) g/l en el grupo con 0,2 g/kg de p.c. Las simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales en el estudio PATH sugieren que se logra una exposición a IgG comparable ($C_{m\acute{a}x}$, AUC 0-14días, $C_{m\acute{i}n}$, 14 días) cuando la dosis doble semanal de Hizentra se administra cada dos semanas en los pacientes con CIDP. Estas simulaciones sugieren además que una exposición a IgG comparable se logra cuando la dosis de mantenimiento semanal de Hizentra se divide en varias dosis, más frecuentes (2 a 7 veces por semana) en la población de pacientes con CIDP.

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

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

Datos preclínicos

Las inmunoglobulinas son un constituyente normal del cuerpo humano. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial.

Se ha evaluado la seguridad de Hizentra en varios estudios preclínicos, con especial referencia al excipiente, L-prolina. Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

Otra información

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida útil y precauciones especiales para almacenamiento

Hizentra puede almacenarse hasta la fecha de caducidad indicada después de la palabra EXP en la caja y la etiqueta del frasco. No use el medicamento después de la fecha de expiración (EXP).

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

No utilizar si Hizentra se ha congelado.

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Conservar el frasco dentro de la caja para protegerlo de la luz.

Vida útil una vez abierto el empaque:

Hizentra está destinado para un solo uso. Dado que la solución no contiene conservantes Hizentra debe administrarse lo antes posible después de abrir el frasco.

Precauciones especiales durante su manejo

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

El medicamento debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

La solución debe ser clara y de color amarillo pálido a café ligero. No deben utilizarse soluciones que estén turbias o contengan partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Presentaciones

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

Fabricado por:

CSL Behring AG

Bern, Suiza

Fecha de la revisión del texto

Junio de 2019