

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Privigen 100 mg/mL roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (Ig iv.)

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg
(którego co najmniej 98% stanowi IgG)

Każda fiolka z 25 ml roztworu zawiera: 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka z 50 ml roztworu zawiera: 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka z 100 ml roztworu zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka z 200 ml roztworu zawiera: 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka z 400 ml roztworu zawiera: 40 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Minimalny poziom przeciwciał IgG przeciwko odrze wynosi 9 IU/ml

Maksymalna zawartość IgA wynosi 25 mikrogramów/ml.

Wyprodukowano z osocza ludzkiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Privigen zawiera około 250 (od 210 do 290) mmol L-proliny na litr.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do białego.

Privigen jest roztworem izotonicznym, a jego przybliżona osmolalność wynosi 320 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zastępcze u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z zaburzeniem produkcji przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- Wtórny niedobór odporności (SID) u pacjentów cierpiących z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych (PSAF)* lub poziomem IgG w surowicy < 4g/l

*PSAF – nieskuteczność wytworzenia co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu przeciwciał IgG przeciwko antygenowi polisacharydowej i polipeptydowej szczepionki przeciwko pneumokokom.

Profilaktyka przedekspozycyjna i poekspozycyjna w odrze u podatnych dorosłych, dzieci i młodzieży (0–18 lat), u których czynne szczepienie jest przeciwwskazane lub niezalecane.

Należy również wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące dożylnego stosowania ludzkiej immunoglobuliny w profilaktyce przeciw odrze przed i po ekspozycji oraz czynnym uodpornieniu.

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia liczby płytek krwi.
- Zespół Guillaina-Barrégo.
- Choroba Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym; patrz punkt 4.2).
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie IVIg należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń układu odpornościowego.

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania do stosowania produktu leczniczego.

Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

Leczenie zastępcze w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalne stężenie IgG (oznaczane przed kolejną infuzją) wynoszące co najmniej 6 g/l lub w normalnym przedziale referencyjnym dla danej grupy wiekowej. Uzyskanie równowagi (poziomy IgG w stanie stacjonarnym) wymaga od 3 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zalecana dawka początkowa wynosi od 0,4 do 0,8 g/kg masy ciała (mc.) w dawce jednorazowej; następnie podaje się dawkę co najmniej 0,2 g/kg mc. co 3- 4 tygodnie.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG 6 g/l wynosi z reguły 0,2 - 0,8 g/kg mc. na miesiąc. Po osiągnięciu stanu równowagi przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi 3 - 4 tygodnie.

Minimalne stężenia IgG należy mierzyć i oceniać w zależności od występowania zakażenia. W celu zmniejszenia częstości infekcji bakteryjnych, może być konieczne zwiększenie dawki i dążenie do wyższych stężeń minimalnych.

Terapia zastępcza we wtórny niedobór odporności (określony w punkcie 4.1)

Schemat dawkowania powinien zapewnić minimalne stężenie IgG (oznaczane przed kolejną infuzją) wynoszące co najmniej 6 g/l lub w normalnym przedziale referencyjnym dla danej grupy wiekowej. Zalecana dawka wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg mc., co 3-4 tygodnie.

Minimalne stężenie IgG powinno być zmierzone i ocenione w związku z częstością występowania infekcji. Dawka powinna być dostosowana jako niezbędna do otrzymania optymalnej ochrony przed infekcjami, zwiększenie jej może być konieczne u pacjentów z przewlekłymi infekcjami; obniżenie dawki można rozważyć u pacjentów wolnych od infekcji.

Przedekspozycyjna i poekspozycyjna profilaktyka w odrze

Profilaktyka poekspozycyjna

Jeśli pacjent podatny na zakażenie był narażony na odrę, dawka 0,4 g/kg podana jak najszybciej, w ciągu 6 dni od ekspozycji, powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odry w surowicy >240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie. Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odry należy sprawdzić po 2 tygodniach i udokumentować. Aby utrzymać poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odry >240 mIU/ml może być konieczne podanie kolejnej dawki 0,4 g/kg, którą można powtórzyć raz po 2 tygodniach.

Jeśli pacjent z pierwotnym niedoborem odporności (PID) lub przewlekłym niedoborem odporności (SID) był narażony na odrę i regularnie otrzymuje wlewy dożylnie immunoglobuliny Ig, należy rozważyć podanie dożylnie dodatkowej dawki immunoglobuliny Ig jak najszybciej, w ciągu 6 dni od ekspozycji. Dawka 0,4 g/kg powinna zapewnić poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odry w surowicy >240 mIU/ml przez co najmniej 2 tygodnie.

Profilaktyka przedekspozycyjna

Jeśli pacjent z PID/SID jest narażony na ryzyko zakażenia odrą w przyszłości i otrzymuje dożylną dawkę podtrzymującą Ig mniejszą niż 0,53 g/kg co 3-4 tygodnie, dawkę tę należy jednorazowo zwiększyć do 0,53 g/kg. Powinno to zapewnić stężenie przeciwciał przeciwko wirusowi odry w surowicy >240 mIU/ml przez co najmniej 22 dni po infuzji.

Immunomodulacja

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8 - 1 g/kg mc. w 1. dniu leczenia; dawkę tą można podać powtórnie w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg mc. na dobę przez 2 -5 dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg mc. na dobę przez 5 dni (możliwe ponowne podanie w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Należy podać 2,0 g/kg mc. w dawce jednorazowej. Pacjenci powinni przyjmować jednocześnie kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna poliradiokuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)*

Dawka początkowa: 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 - 5 kolejnych dni.

Dawki podtrzymujące: 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 - 2 kolejnych dni co 3 tygodnie. Skuteczność leczenia należy ocenić po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie zaobserwuje się efektu leczenia, należy przerwać leczenie.

Jeżeli leczenie jest skuteczne terapia długoterminowa powinna zależeć od decyzji lekarza opartej na odpowiedzi terapeutycznej pacjenta i odpowiedzi podtrzymującej. Dawki i przerwy między nimi mogą być dostosowane do indywidualnego przebiegu choroby.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg w dawkach podzielonych przez 2 do 5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 - 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 - 8 tygodni.

Skuteczność leczenia powinna być oceniona po zakończeniu każdego cyklu. Jeżeli po 6 miesiącach brak jest efektów leczenia, leczenie powinno zostać przerwane.

Jeżeli leczenie jest skuteczne terapia długoterminowa powinna zależeć od decyzji lekarza opartej na odpowiedzi terapeutycznej i podtrzymującej pacjenta. Dawki i przerwy między nimi mogą być dostosowane do indywidualnego przebiegu choroby.

Zalecane dawkowanie jest podsumowane w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Częstość infuzji
<u>Leczenie zastępcze</u>		
Zespół pierwotnego niedoboru odporności (PID)	Dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (określone w punkcie 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
<u>Przedekspozycyjna i poekspozycyjna profilaktyka w odrze</u>		
Poekspozycyjna profilaktyka u pacjentów podatnych na zakażenie	0,4 g/kg	Jak najszybciej, w ciągu 6 dni od ekspozycji, którą można powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby zapewnić poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odry w surowicy >240 mIU/ml
Poekspozycyjna profilaktyka u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Oprócz terapii podtrzymującej, podawana jako dawka dodatkowa w ciągu 6 dni od ekspozycji
Przedekspozycyjna profilaktyka u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	Jeżeli pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg co 3-4 tygodnie, dawkę tę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg.
<u>Immunomodulacja</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	0,8 - 1 g/kg lub 0,4 g/kg na dobę	w 1. dniu, z możliwością jednokrotnego powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2 - 5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w dawce jednorazowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradiokuloneuropatia demielinizacyjna (CIPD)*	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg	w dawkach podzielonych w ciągu 2 - 5 dni w dawkach podzielonych co 3 tygodnie przez 1 - 2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	w dawkach podzielonych przez 2 - 5 kolejnych dni co 2 -4 tygodnie lub co 4 - 8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2 - 5 dni

*Dawka ta oparta jest na dawce stosowanej w przeprowadzonych badaniach klinicznych obejmujących Privigen. Leczenie przez okres przekraczający 25 tygodni powinno być stosowane według uznania lekarza, w oparciu o odpowiedź pacjenta na leczenie i utrzymywanie się odpowiedzi w dłuższej perspektywie czasowej. Dawkowanie i odstępy pomiędzy dawkami mogą wymagać dostosowania do przebiegu choroby w indywidualnym przypadku.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0- 18 lat) nie różni się od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i musi zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak konieczności dostosowania dawki, chyba że jest to uzasadnione klinicznie, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Privigen powinien być podawany w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję (patrz punkt 4.4), szybkość podawania może być stopniowo zwiększona do 4,8 ml/kg./godz.

U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg./godz.

Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia 50 mg/ml (5%). Instrukcje dotyczące rozcieńczania znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (immunoglobuliny ludzkie) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4 i 6.1).

Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować reakcje anafilaktyczną.

Pacjenci z hiperprolinemią typu I i II.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Występowanie pewnych ciężkich działań niepożądanych może być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanych w punkcie 4.2. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie w celu wykrycia jakichkolwiek działań niepożądanych podczas infuzji.

Pewne działania niepożądane mogą występować częściej:

- w przypadku dużej szybkości infuzji,
- u pacjentów z hipogammaglobulinemią lub agamaglobulinemią, z niedoborem IgA lub bez niedoboru IgA,

- u pacjentów otrzymujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, po zmianie produktu z immunoglobuliną ludzką normalną na inny lub po dłuższej przerwie od czasu poprzedniej infuzji.

Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjenci:

- nie wykazują nadwrażliwości na immunoglobulinę ludzką normalną, podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,3 ml/kg mc./godz.),
- są starannie monitorowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów podczas całego okresu infuzji. W szczególności podczas podawania pierwszej infuzji i w pierwszej godzinie od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas alternatywny produkt Ig iv., lub w razie dużego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego.

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać ją. Wymagane leczenie zależy od natury i ciężkości danego działania niepożądanego.

U wszystkich pacjentów dożylna podanie Ig wymaga

- odpowiedniego nawodnienia pacjenta przed rozpoczęciem dożylnej infuzji Ig
- monitorowania diurezy
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy
- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5.).

W przypadku pacjentów z cukrzycą i wymagających rozcieńczenia produktu leczniczego Privigen w celu uzyskania mniejszych stężeń, należy zwrócić uwagę na obecność glukozy w zalecanym roztworze do rozcieńczenia.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą one wystąpić u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

Dożylna podawanie Ig nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA jest jedyną niepokojącą nieprawidłowością.

W rzadkich przypadkach, immunoglobulina ludzka normalna powoduje spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio tolerowali leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

W przypadku wstrząsu, należy wdrożyć standardowe przeciwwstrząsowe postępowanie lecznicze.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkt zawierający immunoglobulinę do podawania dożylnego może zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i wspomagać *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, dając dodatni odczyn antyglobulinowy (test Coombsa) i w rzadkich przypadkach powodując hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może być skutkiem dożylnego podawania immunoglobuliny w związku ze wzmożoną sekwestracją krwinek czerwonych.

Proces wytwarzania produktu leczniczego Privigen obejmuje etap chromatografii powinowactwa immunologicznego (IAC), który specyficznie redukuje przeciwciała grupy krwi A i B (izoaglutyniny A i B). Dane kliniczne dotyczące produktu leczniczego Privigen wyprodukowanego z użyciem IAC wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie przypadków występowania niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.8, patrz punkt 5.).

Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek w związku z hemolizą, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub zgonu.

Następujące czynniki ryzyka są związane z powstawaniem hemolizy: duże dawki podawane zarówno w postaci dawki jednorazowej jak i podzielenie jej na kilka dni; grupa krwi inna niż 0; stan zapalny. Ponieważ zdarzenie to często zgłaszano u pacjentów z grupą krwi inną niż 0, którzy otrzymują duże dawki produktu leczniczego ze wskazań innych niż PID, zaleca się zachowanie zwiększonej

ostrożności. W rzadkich wypadkach zgłaszano hemolizę u pacjentów otrzymujących terapię zastępczą PID.

Osoby otrzymujące dożylnie immunoglobulinę należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy. Jeżeli podczas lub po infuzji dożylniej Ig rozwiną się objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe hemolizy, lekarz prowadzący powinien rozważyć przerwanie leczenia infuzjami dożylnymi Ig (patrz również punkt 4.8).

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

Odnotowano występowanie zespołu zapalenia opon mózgowych w związku z dożylnym leczeniem Ig (patrz punkt 4.8). AMS zazwyczaj rozpoczyna się w przeciągu od kilku godzin do 2 dni od dożylnego podania Ig. Objawy mogą obejmować silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączkę, światłowstręt, nudności i wymioty. Wyniki testów płynu mózgowo-rdzeniowego są często dodatnie z pleocytozą do kilku tysięcy komórek na mm³, przeważnie z serii granulocytów i zwiększonym stężeniem białka do kilkuset mg/dl.

Częstsze występowanie AMS może być związane z leczeniem dużą dawką dożylniej Ig. (2 g/kg mc.) i/lub szybką infuzją (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pacjenci wykazujący takie objawy powinni zostać poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowych.

Przerwanie leczenia Ig iv. powodowało remisję AMS w przeciągu kilku dni bez następstw.

Pacjenci z nawracającym AMS w związku z leczeniem Ig iv. powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się lub nasilenia objawów potencjalnie prowadzących do obrzęku mózgu. Obrzęk mózgu niesie ze sobą ryzyko zgonu.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Istnieją dowody kliniczne wskazujące na związek pomiędzy dożylnym podawaniem Ig i epizodami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy (w tym udar mózgu), zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich, przypuszcza się, że ich występowanie jest związane ze względnym zwiększeniem lepkości krwi wskutek dużej podaży immunoglobulin u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność zlecając i podając infuzje Ig iv. pacjentom z nadwagą i pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjenci z nabytą lub dziedziczną skłonnością do zakrzepicy, pacjenci po długotrwałych okresach unieruchomienia, pacjenci z ciężką hipowolemią i pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi).

W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych, dożylnie immunoglobuliny należy podawać zgodnie z oceną kliniczną z minimalną szybkością i w możliwie najmniejszej dawce.

Ostra niewydolność nerek

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących dożylnie Ig. W większości przypadków zidentyfikowano czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65 lat.

Parametry nerkowe należy ocenić przed wlewem Ig iv., zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, i ponownie w odpowiednich odstępach czasu.

W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania dożylniej Ig. Wspomniane doniesienia dotyczące zaburzenia czynności lub ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu zarejestrowanych produktów Ig iv., zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharozę, glukozę i maltozę, jednakże nieproporcjonalnie dużą liczbę wśród nich stanowiły produkty zawierające sacharozę pełniącą rolę stabilizatora. U pacjentów z grup ryzyka

można rozważyć zastosowanie produktów Ig iv. nie zawierających sacharozy. Privigen nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy.

W przypadku pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek, produkty Ig iv. powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną z minimalną szybkością infuzji i w najmniejszej stosowanej dawce.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. *transfusion related acute lung injury* - TRALI)

U pacjentów przyjmujący Ig iv. donoszono o występowaniu ostrego niekardiogennego obrzęku płuc [*Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)*]. TRALI charakteryzuje się ciężką hipoksją, dusznościami, szybkim oddechem, sinicą i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle rozwijają się w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin. Dlatego pacjentów przyjmujących Ig iv. należy monitorować, a infuzję Ig iv. należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dotyczących płuc. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, wymagającym natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej terapii.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjenta po podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych, np. antygenom A, B, D może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Privigen wytwarza się z osocza ludzkiego. Standardowe działania zapobiegające zakażeniu wynikającemu z użycia produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek i całych pul osocza w kierunku swoistych wskaźników zakażeń oraz wdrożenie etapów produkcji w celu skutecznej inaktywacji i (lub) usunięcia wirusów. Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusów bezotoczkowych, jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19.

Doświadczenia kliniczne potwierdzają brak przypadków przeniesienia wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu A lub parwowirusa B19 za pośrednictwem produktu zawierającego immunoglobuliny, ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 2,3 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 0,12% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że te same ostrzeżenia, środki ostrożności i czynniki ryzyka dotyczą populacji dzieci i młodzieży. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano, że występujące u dzieci wskazania wymagające dużych dawek Ig iv., w szczególności choroba Kawasaki, wiążą się ze zwiększoną częstością występowania reakcji hemolitycznych, w porównaniu z innymi wskazaniami do stosowania Ig iv. u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy zmniejszyć skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak szczepionka przeciwko odrze, różyczce, śwince, i ospie wietrznej. Po podaniu tego produktu leczniczego należy zachować odstęp 3 miesięcy przed zastosowaniem szczepionki z żywymi atenuowanymi wirusami. W przypadku szczepionki przeciwko odrze takie zmniejszenie skuteczności może utrzymywać się do 1 roku. Zatem należy sprawdzić poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Diuretyki pętlowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Dzieci i młodzież

Dostępne są tylko ograniczone dane, jednakże oczekuje się, że w populacji dzieci i młodzieży mogą wystąpić te same interakcje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego podczas ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych, dlatego u kobiet w ciąży i karmiących piersią należy go stosować z ostrożnością. Wykazano, że produkty Ig iv. przenikają przez barierę łożyska, w szczególności podczas trzeciego trymestru. Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazują na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży lub dla płodu czy noworodka. Badania doświadczalne substancji pomocniczej L-proliny u zwierząt nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego toksycznego działania na ciążę, rozwój zarodka lub płodu.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka matki i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed patogenami, które mogą przedostawać się przez błony śluzowe.

Płodność

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Privigen wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, np. zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których pojawiły się działania niepożądane podczas leczenia do czasu ich ustąpienia nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W związku z dożylnym podawaniem ludzkiej immunoglobuliny, niekiedy mogą wystąpić działania niepożądane, jak dreszcze, zawroty i ból głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, zmniejszenie ciśnienia krwi oraz umiarkowany ból pleców.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna, może wywołać nagłe zmniejszenie ciśnienia krwi, a w pojedynczych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.

Po podaniu immunoglobuliny ludzkiej normalnej, obserwowano przypadki przemijającego aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych (w tym tocznia rumieniowatego skórno - częstość nieznana).

Obserwowano przemijające reakcje hemolityczne podczas leczenia immunomodulującego, szczególnie u pacjentów z grupą krwi A, B i AB. Po leczeniu dużymi dawkami immunoglobuliny dożylniej niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji może wystąpić tylko w rzadkich przypadkach (patrz punkt 4.4).

Obserwowano również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) i reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przeprowadzono 7 badań klinicznych produktu leczniczego Privigen, które obejmowały pacjentów z PID, ITP i CIDP. Do badania podstawowego zakwalifikowano 80 pacjentów z PID, którym podawano produkt Privigen. W tym badaniu 12-miesięczny okres leczenia ukończyło 72 pacjentów. Do badania rozszerzonego zakwalifikowano 55 pacjentów z PID i podawano produkt Privigen. Inne badanie kliniczne obejmowało 11 pacjentów z PID w Japonii. Dwa badania dotyczące ITP przeprowadzono z udziałem 57 pacjentów w każdym z nich. Dwa badania CIDP były przeprowadzone odpowiednio u 28 i 207 pacjentów.

Większość działań niepożądanych (*Adverse drug reactions* - ADRs) obserwowanych w tych siedmiu badaniach miało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Poniższa tabela przedstawia przegląd działań niepożądanych zaobserwowanych w siedmiu badaniach klinicznych, uszeregowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, zalecaną terminologią i częstością występowania. Częstości występowania zostały ocenione zgodnie z następującymi kryteriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Dla spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość występowania określono jako nieznaną.

W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, hemoliza (z niedokrwistością hemolityczną włącznie) ^β , leukopenia,	Często	Niezbyt często
	anizocytoza (z mikrocytozą włącznie),	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadpłytkowość		Rzadko
	Zmniejszona liczba neutrofilów	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często	Niezbyt często
	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (w tym zatokowy ból głowy, migrena, dyskomfort dotyczący głowy, napięciowy ból głowy)	Bardzo często	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Senność,	Niezbyt często	Niezbyt często
	Drżenie		Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca (tachykardia)	Niezbyt często	Rzadko

Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze zaczerwienienie (w tym uderzenia gorąca, przekrwienie,	Często	Niezbyt często
	Niedociśnienie		Rzadko
	Powikłania zakrzepowo- zatorowe, zapalenie naczyń (w tym zaburzenia naczyń obwodowych)	Niezbyt często	Rzadko
	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (w tym ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból podczas oddychania)	Często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Często	Często
	Ból brzucha		Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	Często	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry (w tym wysypka, świąd i pokrzywka, wysypka grudkowo osutkowa, rumień, złuszczenie skóry)	Często	Często
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe (w tym kurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów, bóle mięśniowo- szkieletowe)	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)	Niezbyt często	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (w tym ból pleców, ból kończyn, ból stawów, ból karku, ból twarzy), gorączka(w tym dreszcze), stan grypopodobny (w tym zapalenie nosa i krtani, ból gardła i krtani, pęcherze jamy ustnej i gardła, ucisk w gardle)	Bardzo często	Często
	Zmęczenie	Często	Często
	Oslabienie (w tym osłabienie mięśni)		Niezbyt często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (w tym zmniejszenie ilości czerwonych krwinek, zmniejszenie wartości hematokrytu) dodatni (bezpośredni) odczyn Coombsa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie	Często	Niezbyt często

	aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.		
--	---	--	--

^B Częstość jest obliczana na podstawie badań przeprowadzonych przed wprowadzeniem etapu redukcji izoaglutyniny chromatografią powinowactwa immunologicznego (IAC) w procesie wytwarzania produktu leczniczego Privigen. W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia (PASS): “*Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US*”, przeanalizowano dane 7 759 pacjentów, którzy otrzymali Privigen, po wprowadzeniu etapu IAC zidentyfikowano 4 przypadki niedokrwistości hemolitycznej, w porównaniu z 9439 pacjentami, którzy otrzymali Privigen bez etapu ICA (wartość wyjściowa), wyodrębniono 47 przypadków niedokrwistości hemolitycznej. Co wskazuje na 89% statystycznie istotnego zmniejszenie ogólnego wskaźnika prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej na podstawie wskaźnika częstości występowania wynoszącego 0,11 dostosowana do warunków szpitalnych / ambulatoryjnych, wieku, płci, dawki produktu Privigen i wskazania do stosowania produktu leczniczego Privigen (jednostronna wartość $p < 0,01$). Prawdopodobne przypadki niedokrwistości hemolitycznej określono według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD)-9 lub ICD-10, specyficznych dla niedokrwistości hemolitycznej. Możliwe przypadki niedokrwistości hemolitycznej obejmowały nieokreśloną reakcję na transfuzję, zidentyfikowaną zgodnie z ICD-9 lub ICD-10 lub poprzez przegląd opisów hospitalizacji w powiązaniu czasowym z haptoglobuliną, bezpośrednim testem antyglobulinowym lub pośrednim testem antyglobulinowym wykonanym w ramach badania niedokrwistości hemolitycznej. Bezpieczeństwo stosowania pod względem przenoszenia czynników zakaźnych oraz dodatkowe szczegóły odnośnie czynników ryzyka, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Częstość, charakter i ciężkość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych produktu Privigen u dzieci i młodzieży nie odbiegały od obserwowanych u dorosłych. W zgłoszeniach po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono, że odsetek wszystkich przypadków hemolizy w stosunku do wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych występujących u dzieci jest nieznacznie większy niż u dorosłych. Dokładne informacje na temat czynników ryzyka i zalecenia dotyczące monitorowania podane są w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernej ilości płynu w organizmie i zwiększonej lepkości krwi, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka, w tym noworodków, pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami serca lub z niewydolnością nerek (Patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania donaczyniowego, kod ATC: J06BA02.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 dawców. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka.

Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo zmniejszone stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych i tym samym pomóc w zwalczaniu infekcji. Mechanizm działania produktu leczniczego podawanego we wskazaniach innych niż leczenie zastępcze nie jest w pełni wyjaśniony, ale wiadomo że obejmuje działanie immunomodulujące.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Privigen były oceniane w 7 prospektywnych otwartych badaniach wieloośrodkowych prowadzonych na jednej grupie pacjentów w Europie (badania dotyczące ITP, PID i CIDP), Japonii (badania dotyczące PID i CIDP) oraz Stanach Zjednoczonych (badania dotyczące PID i CIDP).

Dodatkowo dane dotyczące bezpieczeństwa zebrano w badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia (PASS), obserwacyjnym wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z różnymi schorzeniami immunologicznymi, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych.

PID

Kluczowe badanie dotyczące PID objęło w sumie 80 pacjentów w wieku od 3 do 69 lat. 19 dzieci (od 3 do 11 lat), 12 nastolatków (od 12 do 16 lat) i 49 dorosłych leczono produktem Privigen przez 12 miesięcy. Podano 1038 infuzji, z czego 272 (u 16 pacjentów) w schemacie 3-tygodniowym, a 766 (u 64 pacjentów) w schemacie 4-tygodniowym. Mediany dawek podawanych w schemacie 3-tygodniowym i 4-tygodniowym były prawie identyczne (428,3 wobec 440,6 mg IgG/kg mc.).

Rozszerzenie badania dotyczącego PID objęło w sumie 55 pacjentów w wieku od 4 do 81 lat. Łącznie 13 dzieci (od 3 do 11 lat), 8 nastolatków (od 12 do 15 lat) i 34 dorosłych leczono produktem Privigen przez 29 miesięcy. Podano 771 infuzji, a mediana podanej dawki wyniosła 492,3 mg IgG/kg mc.).

W kluczowym badaniu dotyczącym ITP w sumie 57 pacjentów w wieku od 15 do 69 lat otrzymało po 2 infuzje produktu Privigen, co dało łącznie 114 infuzji. U wszystkich pacjentów ściśle przestrzegano planowanego dawkowania 1 g/kg mc. na infuzję (mediana dawki wyniosła 2 g IgG/kg mc.).

ITP

W drugim badaniu dotyczącym ITP, 57 pacjentów z ITP (wyjściowa liczba płytek $\leq 30 \times 10^9/l$) w wieku pomiędzy 18 a 65 lat było leczonych produktem Privigen w dawce 1 g/kg mc. W 3. dniu pacjenci mogli otrzymać drugą dawkę w wysokości 1 g/kg mc.; dla pacjentów z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$ w 3. dniu, druga dawka była obowiązkowa. Ogólnie, u 42 pacjentów (74%) liczba płytek wzrosła przynajmniej jednokrotnie do $\geq 50 \times 10^9/l$ w ciągu 6 dni po pierwszej infuzji i zdecydowanie mieściła się w oczekiwanym zakresie. Druga dawka u pacjentów z liczbą płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ po podaniu pierwszej dawki powodowała znaczącą dodatkową korzyść w postaci większego i dłuższego trwającego wzrostu liczby płytek w porównaniu do pojedynczej dawki. U pacjentów z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$ po podaniu pierwszej dawki 30% wykazało odpowiedź w postaci liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ po podaniu obowiązkowej drugiej dawki.

CIDP

W pierwszym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu dotyczącym CIDP prowadzonym metodą otwartej próby (badanie PRIMA oceniające wpływ produktu Privigen na zdolność poruszania się i niezależność) 28 pacjentów (13 pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali i 15 pacjentów, którzy nie otrzymywali dożylnie IG) leczono produktem Privigen w dawce nasycającej 2 g/kg mc. podzielonej w ciągu 2 do 5 kolejnych dni, a następnie 6 dawkami podtrzymującymi 1 g/kg mc. podzielonymi w ciągu 1 do 2 kolejnych dni, co trzy tygodnie. U leczonych uprzednio pacjentów wstrzymano podawanie dożylniej IG do momentu potwierdzenia pogorszenia stanu przed rozpoczęciem podawania produktu Privigen. Poprawę o co najmniej jeden punkt w skorygowanej, klinicznie znaczącej 10-punktowej skali INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) w ciągu 25 tygodni leczenia wobec wartości wyjściowej zaobserwowano u 17 z 28 pacjentów. Odsetek pacjentów z reakcją na leczenie wg skali INCAT wynosił 60,7% (95% przedział ufności [42,41; 76,4]). U 9 pacjentów reakcja na leczenie wystąpiła po otrzymaniu dawki początkowej do 4. tygodnia, a u 16. pacjentów w okresie do 10 tygodnia.

Siła mięśniowa oceniana wg skali MRC (*Medical Research Council*) poprawiła się u wszystkich pacjentów o 6,9 punktu (95% przedział ufności [4,11; 9,75]), u uprzednio leczonych pacjentów o 6,1 punktu (95% przedział ufności [2,72; 9,44]) oraz u nieleczonych uprzednio pacjentów o 7,7 punktu (95% przedział ufności [2,89; 12,44]). Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRC, zdefiniowaną jako wzrost o co najmniej 3 punkty, wynosił 84% i był podobny u pacjentów uprzednio leczonych (81,5% [58,95; 100,00]) i nieleczonych (86,7% [69,46; 100,00]). U pacjentów zdefiniowanych jako pacjenci bez odpowiedzi INCAT siła mięśniowa poprawiła się o 5,5 punktu (95% przedział ufności [0,6; 10,2]), natomiast u pacjentów z odpowiedzią INCAT poprawiła się o 7,4 punktu (95% przedział ufności [4,0; 11,7]).

W drugim prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (Polineuropatia i leczenie produktem Hizentra, badanie PATH), w fazie przedrandomizacyjnej badania, lekiem Privigen było leczonych 207 pacjentów z CIDP. Wszyscy pacjenci z wstępnym leczeniem IVIg trwającym co najmniej 8 tygodni i potwierdzonym zależnym od IVIg pogorszeniem stanu klinicznego podczas fazy odstawienia IVIg trwającej do 12 tygodni, otrzymywali dawkę nasycającą produktu Privigen 2 g/kg mc, a następnie do 4 podtrzymujących dawek produktu Privigen równych 1g/kg mc. co 3 tygodnie aż do 13 tygodni.

W następstwie pogorszenia stanu klinicznego podczas fazy odstawienia IVIg, kliniczna poprawa CIDP była początkowa określona jako obniżenie o ≥ 1 punkt skali INCAT.

Dodatkowymi wskaźnikami poprawy przy CIDP był wzrost w skali R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) z wynikiem ≥ 4 punktów, średnia wytrzymałość siły ścisku dłoni wzrosła ≥ 8 kPa lub zsumowane wyniki MRC wzrosły ≥ 3 punkty. Ogólnie u 91 % osób (188 pacjentów) wykazano poprawę co najmniej jednego z powyższych kryteriów do powyżej 13 tygodnia.

W dostosowanej skali INCAT, wskaźnik odpowiedzi na produkt wynosił 72,9 % do 13 tygodnia (151/ 207 pacjentów), u 149 pacjentów odpowiedź była uzyskana już w 10 tygodniu. Łącznie 43 z 207 pacjentów osiągnęło lepszy stan CIDP oceniany przy pomocy dostosowanej skali INCAT w porównaniu do ich stanu CIDP w momencie rozpoczęcia badania.

Średnia poprawa w końcowym okresie leczenia porównywana do wizyt referencyjnych wynosiła 1,4 punktu w badaniu PRIMA (1,8 punktu u wstępnie leczonych pacjentów IVIg) i 1,2 punktu w badaniu PATH,

W badaniu PRIMA, odsetek odpowiedzi w całościowym wyniku Medical Research Council (MRC) (określonym jako wzrost o ≥ 3 punkty) wynosił 85 % (87 % u pacjentów nieleczonych IVIg i 82% u pacjentów wstępnie leczonych IVIg) i 57% w badaniu PATH. Całkowita mediana czasu w zsumowanej skali MRC w badaniu PRIMA podsumowująca pierwszą odpowiedź wynosiła 6 tygodni (6 tygodni u pacjentów nieleczonych IVIg i 3 tygodnie u wstępnie leczonych pacjentów IVIg) oraz 9,3 tygodni w badaniu PATH. Zsumowana skala MRC w badaniu PRIMA poprawiła się o 6,9 punktu (7,7 punktu dla pacjentów nieleczonych IVIg i 6,1 punktu dla wstępnie leczonych IVIg) oraz o 3,3 punktu w badaniu PATH.

W badaniu PRIMA siła ścisku dłoni ręki dominującej poprawiła się o 14.1 kPa (17.0 kPa dla pacjentów nieleczonych IVIg i 10,8 kPa u pacjentów wstępnie leczonych IVIg). Podczas, gdy w badaniu PATH siła ścisku dłoni ręki dominującej poprawiła się o 12.2 kPa. Podobne wyniki dla nie dominującej ręki były obserwowane zarówno w badaniu PRIMA jak i PATH.

Skuteczność i profil bezpieczeństwa u pacjentów z CIDP w badaniach PRIMA i PATH były całkowicie porównywalne.

Badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzone po wydaniu pozwolenia PASS)

W obserwacyjnym, szpitalnym, kohortowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego (PASS) oceniano ryzyko wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów, z różnymi stanami immunologicznymi, leczonych produktem leczniczym Privigen w okresie od 1 stycznia 2008 r. do 30 kwietnia 2019 r. Ryzyko niedokrwistości hemolitycznej oceniano przed (wartość wyjściowa), oraz po wdrożeniu środka minimalizacji ryzyka tj. wprowadzenia etapu chromatografii powinowactwa immunologicznego (IAC) w procesie

wytwarzania produktu leczniczego Privigen. Prawdopodobne przypadki niedokrwistości hemolitycznej określono według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD)-9 lub ICD-10, specyficznych dla niedokrwistości hemolitycznej. (Możliwe przypadki niedokrwistości hemolitycznej obejmowały nieokreśloną reakcję na transfuzję, zidentyfikowaną zgodnie z ICD-9 lub ICD-10 lub poprzez przegląd opisów hospitalizacji w powiązaniu czasowym z haptoglobina, bezpośrednim testem antyglobulinowym lub pośrednim testem antyglobulinowym wykonanym w ramach badania niedokrwistości hemolitycznej).

Statystycznie istotne zmniejszenie o 89% częstości występowania niedokrwistości hemolitycznej (na podstawie wskaźnika częstości występowania wynoszącego 0,11 dostosowana do warunków szpitalnych / ambulatoryjnych, wieku, płci, dawki i wskazania do stosowania produktu leczniczego Privigen, jednostronna wartość $p < 0,01$) zaobserwowano po wprowadzeniu etapu ICA w stosunku do wartości wyjściowej:

	Wartość wyjściowa	IAC
Przedział czasowy [‡]	1 Styczeń 2008-31 Grudzień 2012	1 Październik 2016-30 Kwiecień 2019
Mediana miana [£] anty-A	1:32	1:8
Mediana miana [£] anty-B	1:16	1:4
Prawdopodobne przypadki niedokrwistości hemolitycznej ^α	47	4
Liczba pacjentów (n)	n=9439	n=7759
Współczynnik występowania prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej ^α na 10.000 pacjento-dni z ryzykiem	0.74 95% CI ^{&} : 0.54-0.98	0.08 95% CI: 0.02-0.20
Zmniejszenie częstości występowania prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej ^α w stosunku do wartości wyjściowej	-	89%
Skorygowany [§] współczynnik występowania niedokrwistości hemolitycznej w stosunku do wartości wyjściowej	-	0.11 95% CI: 0.04-0.31, Jednostronna wartość p : <0.01

[‡] Wykluczenie dawców ludzkiego osocza krwi z wysokimi mianami przeciwciał anty-A przeprowadzone w okresie od 1 października 2013 r. do 31 grudnia 2015 r. Jako wstępny środek minimalizacji ryzyka niedokrwistości hemolitycznej wykazano 38% zmniejszenie prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej w porównaniu do etapu IAC w procesie wytwarzania produktu leczniczego Privigen, jak opisano powyżej.

[£] Mediana miana izoaglutyniny mierzona metodą bezpośredniego badania zgodnie z Ph.Eur

^α Przypadek prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej: określony kodem wypisu ze szpitala ICD-9 lub ICD-10 specyficznym dla niedokrwistości hemolitycznej i występujący w okresie od pierwszej infuzji do 30 dni po ostatniej infuzji, jeśli > 1 podano infuzję produktu leczniczego Privigen

[&] Przedział ufności

[§] Dostosowane do: warunków szpitalnych / ambulatoryjnych, wieku, płci, dawki produktu leczniczego Privigen i wskazania do stosowania produktu leczniczego Privigen

Zmniejszona częstości występowania prawdopodobnej niedokrwistości hemolitycznej po wdrożeniu IAC w porównaniu z wartością wyjściową była szczególnie widoczna u pacjentów leczonych dawkami produktu leczniczego Privigen $\geq 0,75$ g/kg mc.

Ponadto przez cały okres badania od 1 stycznia 2008 r. do 30 kwietnia 2019 r. zidentyfikowano 28 dzieci i młodzieży do 18 lat z CIDP. U żadnego z pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z CIDP, którym podano łącznie 486 podań produktu leczniczego Privigen, nie wystąpiła niedokrwistość hemolityczna, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ostra niewydolność nerek, ciężka reakcja anafilaktyczna lub incydent zakrzepowo-zatorowy. U dwóch pacjentów wystąpiła

umiarkowana reakcja anafilaktyczna, odpowiadająca 0,4% wszystkich podań produktu leczniczego Privigen.

Dzieci i młodzież

Nie obserwowano różnic w zakresie parametrów farmakodynamicznych i profilu bezpieczeństwa pomiędzy objętymi badaniami pacjentami dorosłymi i dziećmi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Immunoglobulina ludzka normalna po podaniu dożylnym cechuje się natychmiastową i całkowitą biodostępnością w układzie krążenia biorcy.

Dystrybucja

Ulega względnie szybkiej dystrybucji pomiędzy osoczem, a płynem pozanaczyniowy; stan równowagi pomiędzy kompartmentem naczyniowym i pozanaczyniowym osiągnięty jest po upływie około 3-5 dni.

Eliminacja

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Okres półtrwania może różnić się u poszczególnych pacjentów.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen zostały określone w badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z PID (patrz punkt 5.1). Farmakokinetykę oceniano u dwudziestu pięciu pacjentów w wieku 13-69 lat. W badaniu tym średni okres półtrwania wynosił 36,6 dnia u pacjentów z PID. U trzynastu pacjentów z PID w wieku od 3 do 65 lat przeprowadzono dodatkowe badanie kliniczne. W badaniu tym średni okres półtrwania produktu leczniczego Privigen wynosił 31,1 dnia (patrz tabela poniżej).

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Privigen u pacjentów z PID

Parametr	Badanie podstawowe (N=25) ZLB03_002CR Mediana (zakres)	Badanie rozszerzone (N=13) ZLB05_006CR Mediana (zakres)
C _{maks} (maksymalne, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (minimalne, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (harmonogram 3-tygodniowy) 9,4 (7,3-13,2) (harmonogram 4-tygodniowy)
t _{1/2} (dni)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{maks}, maksymalne stężenie w surowicy; C_{min}, minimalne stężenie w surowicy; t_{1/2}, okres półtrwania w fazie eliminacji

Przedekspozycyjna i poekspozycyjna profilaktyka odrzy

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów podatnych na zakażenie dotyczących przedekspozycyjnej i poekspozycyjnej profilaktyki odrzy.

Produkt leczniczy Privigen osiąga minimalny próg skuteczności przeciwciał przeciwko odrze określony w specyfikacji, wynoszący 0,36 x standard Centrum Oceny i Badań Biologicznych (CBER - ang. *Center for Biologics Evaluation and Research*). Dawkowanie opiera się na obliczeniach farmakokinetycznych, uwzględniających masę ciała, objętość krwi i okres półtrwania immunoglobulin. Obliczenia te przewidują:

- Miano przeciwciał w surowicy krwi po 13,5 dniach = 270 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg). Zapewnia to margines bezpieczeństwa ponad dwukrotnie większy niż miano ochronne WHO wynoszące 120 mIU/ml.
- Miano przeciwciał w surowicy krwi po 22 dniach (t_{1/2}) = 180 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg)
- Miano przeciwciał w surowicy krwi po 22 dniach (t_{1/2}) = 238,5 mIU/ml (dawka: 0,53 g/kg – profilaktyka przedekspozycyjna).

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy objętymi badaniami pacjentami dorosłymi i dziećmi z PID. Brak jest danych dla produktu Privigen na temat właściwości farmakokinetycznych u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z odrą lub z CIDP.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są jednym z elementów organizmu człowieka. L-prolina jest fizjologicznym, nie niezbędnym aminokwasem.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Privigen oceniano w kilku badaniach nieklinicznych, ze szczególną uwagą zwróconą na L-prolinę wchodzącą w skład substancji pomocniczych. Niektóre opublikowane badania dotyczące hiperprolinemii wykazały, że długotrwałe podawanie dużych dawek L-proliny wpływa na rozwój mózgu bardzo młodych szczurów. Niemniej w badaniach zaplanowanych tak, aby dawkowanie leku dotyczyło wskazań klinicznych do stosowania produktu leczniczego Privigen, nie zaobserwowano wpływu na rozwój mózgu. Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności, nie dostarczały dowodów na występowanie szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-prolina
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność po pierwszym otwarciu:

Po otwarciu fiolki, należy bezzwłocznie zużyć jej zawartość. Z uwagi na to, że roztwór nie zawiera środków konserwujących, infuzję produktu leczniczego Privigen należy przeprowadzić natychmiast.

Stabilność po rozcieńczeniu:

Jeśli produkt jest rozcieńczany do mniejszych stężeń (patrz punkt 6.6), zaleca się podanie go bezpośrednio po rozcieńczeniu. Stabilność produktu leczniczego Privigen po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do ostatecznego stężenia 50 mg/ml (5%) została wykazana w okresie 10 dni w temperaturze 30°C, jednak aspekt zanieczyszczenia mikrobiologicznego nie był badany.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu oraz po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 ml roztworu w pojedynczej fiolce (ze szkła typu I) z elastomerowym korkiem, zaciśniętym aluminiowym kapslem, odrywającym plastikowym krążkiem i etykietą ze zintegrowanym wieszakiem.

50 lub 100 ml roztworu w pojedynczej fiolce (ze szkła typu I lub II) z elastomerowym korkiem, zaciśniętym aluminiowym kapslem, odrywającym plastikowym krążkiem i etykietą ze zintegrowanym wieszakiem.

200 lub 400 ml roztworu w pojedynczej fiolce (ze szkła typu II) z elastomerowym korkiem, zaciśniętym aluminiowym kapslem, odrywającym plastikowym krążkiem i etykietą ze zintegrowanym wieszakiem.

Wielkości opakowań:

1 fiolka (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml lub 40 g/400 ml),
3 fiolki (10 g/100 ml lub 20 g/200 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Privigen dostarczany jest jako gotowy do użytku roztwór w fiolkach do jednorazowego użytku. Przed użyciem produkt powinien być ogrzany do temperatury pokojowej (25°C). Do infuzji produktu Privigen należy użyć przewodu z odpowietrznikiem. Przewody infuzyjne można przepłukać fizjologicznym roztworem soli lub roztworem glukozy 5%. Należy zawsze przekłuwać środkową część korka, w oznaczonym obszarze.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty. Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie, należy do tego celu stosować 5% roztwór glukozy. Aby otrzymać roztwór immunoglobuliny o stężeniu 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) należy rozcieńczyć wodnym roztworem glukozy o stężeniu 5% w jednakowej objętości. Podczas rozcieńczania produktu leczniczego Privigen należy bezwzględnie przestrzegać zasad aseptyki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2008 r.

Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 28 listopad 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNEJ CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNEJ CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznej czynnej

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Szwajcaria

lub

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Privigen 100 mg/ml roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (Ig iv.)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg

Czystość IgG $\geq 98\%$

IgA ≤ 25 mikrogramów

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Informacja będzie umieszczona w górnym prawym rogu głównego boku pudełka w celu podania informacji na temat całkowitej zawartości i objętości opakowania.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-prolina, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

Dodatkowe informacje podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji (10%)

1 fiolka.

3 fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tylko do podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (opakowanie zawierające 3 fiolki)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (opakowanie zawierające 3 fiolki)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Privigen 100 mg/ml, roztwór do infuzji
Immunoglobulina ludzka normalna (Ig iv.)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 100 mg. czystość IgG $\geq$ 98%. IgA $\leq$ 25 mikrogramów.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Informacja będzie umieszczona w górnym prawym rogu głównego boku pudełka w celu podania informacji na temat całkowitej zawartości i objętości opakowania.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-prolina, woda do wstrzykiwań, kwas solny, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji (10%)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tylko do podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiołkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (opakowanie zawierające 3 fiołki)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (opakowanie zawierające 3 fiołki)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Privigen 100 mg/ml (10%) roztwór do infuzji

Immunoglobulina ludzka normalna (Ig iv.)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Privigen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Privigen
3. Jak stosować Privigen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Privigen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Privigen i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Privigen

Privigen należy do grupy leków zwanych normalnymi ludzkimi immunoglobulinami. Immunoglobuliny, nazywane też przeciwciałami, są to białka występujące we krwi, które ułatwiają organizmowi zwalczanie zakażenia.

Jak działa Privigen

Privigen zawiera immunoglobuliny wyodrębnione z krwi zdrowych ludzi. Lek ten działa dokładnie w taki sam sposób, jak immunoglobuliny normalnie występujące we krwi zdrowych ludzi.

W jakim celu stosuje się Privigen

Privigen jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci (w wieku od 0 do 18 lat) w następujących sytuacjach:

- A) W celu zwiększenia nieprawidłowo niskiego stężenia immunoglobulin we krwi pacjenta do normalnego poziomu (leczenie zastępcze). Istnieją 2 grupy pacjentów:
1. Pacjenci z wrodzonym brakiem lub obniżoną zdolnością do wytwarzania immunoglobulin [zespół pierwotnego niedoboru odporności (PID)].
 2. Pacjenci z nabytym niedoborem odporności (SID) cierpiący z powodu ciężkich lub nawracających infekcji, nieskutecznego leczenia przeciwbakteryjnego i zarówno potwierdzonej nieskuteczności przeciwciał specyficznych lub poziomem IgG w surowicy < 4g/l
- B) Pacjenci, którzy byli narażeni na odrę i są podatni na tę chorobę lub są narażeni na kontakt z odrą oraz, u których czynne szczepienie przeciwko odrze nie jest wskazane lub jest niezalecane.
- C) Leczenie pewnych zaburzeń zapalnych (immunomodulacja). Dotyczy to 5 grup pacjentów:
1. Pacjenci z niewystarczającą ilością płytek krwi [pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)], u których występuje duże ryzyko krwawień lub w najbliższej przyszłości planowany jest zabieg chirurgiczny.

2. Pacjenci z zespołem Guillaina-Barrégo. Jest to ostra choroba charakteryzująca się zapaleniem nerwów obwodowych, które prowadzi do ciężkiego osłabienia mięśni, głównie kończyn dolnych i górnych.
3. Pacjenci z chorobą Kawasaki. Jest to ostra choroba dotycząca głównie małych dzieci. Charakteryzuje się zapaleniem naczyń krwionośnych w obrębie całego ciała.
4. Pacjenci z przewlekłą zapalną poliradiokuloneuropatią demielinizacyjną (CIDP). Jest to przewlekła choroba charakteryzująca się zapaleniem nerwów obwodowych, która powoduje osłabienie i (lub) drętwienie mięśni, głównie w nogach i kończynach górnych.
5. Pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN). Jest to powoli rozwijająca się choroba nerwów ruchowych z osłabieniem ramion i nóg.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Privigen

- ➔ Należy dokładnie przeczytać poniższe informacje. Zawarte tu informacje powinny być dokładnie rozważone przez pacjenta i lekarza przed podaniem leku Privigen.

Kiedy **NIE** stosować leku Privigen

- Jeśli pacjent ma uczulenie na immunoglobuliny ludzkie lub na prolinę.
- Jeśli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko immunoglobulinom typu IgA.
- Jeśli pacjent choruje na hiperprolinemię typu I lub II (zaburzenie genetyczne powodujące wysoki poziom aminokwasu proliny we krwi) Jest to wyjątkowo rzadkie zaburzenie; na całym świecie znanych jest zaledwie kilka rodzin z tą chorobą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jakie okoliczności zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych?

- ➔ Przed rozpoczęciem stosowania leku Privigen należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli którakolwiek z niżej wymienionych okoliczności dotyczy pacjenta:
- Pacjent otrzymuje ten lek w dużej dawce w 1 dniu lub w ciągu kilku dni i ma grupę krwi A, B lub AB i (lub) występuje u niego stan zapalny. W takich okolicznościach często obserwowano, iż immunoglobuliny zwiększają ryzyko wystąpienia rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy).
 - Pacjent ma nadwagę, jest w podeszłym wieku, ma cukrzycę, przez długi czas był unieruchomiony w łóżku, ma wysokie ciśnienie krwi, ma zbyt małą objętość krwi (hipowolemia), ma zaburzenia dotyczące naczyń krwionośnych (chorobę naczyń), ma zwiększoną skłonność do krzepnięcia krwi w naczyniach (trombofilia lub epizody zakrzepowe) lub ma chorobę lub stan powodujący zagęszczenie (nadmierną lepkość) krwi. W takich okolicznościach immunoglobuliny mogą zwiększyć ryzyko ataku serca (zawału serca), udaru, zakrzepów krwi w płucach (zatorowości płucnej) lub zablokowania naczynia krwionośnego w nodze, chociaż zdarza się to bardzo rzadko.
 - Pacjent choruje na cukrzycę. Chociaż Privigen nie zawiera cukru, może on być rozcieńczony specjalnym roztworem cukru (glukoza 5%), który może mieć wpływ na stężenie cukru we krwi pacjenta.
 - Pacjent ma lub miał w przeszłości choroby nerek lub przyjmuje leki, które mogą uszkadzać nerki (leki nefrotoksyczne). W takich okolicznościach immunoglobuliny mogą zwiększyć ryzyko nagłej, poważnej utraty czynności nerek (ostrej niewydolności nerek), chociaż zdarza się to bardzo rzadko. W pojedynczych przypadkach związanych z hemolizą doszło do utraty czynności nerek zakończonej zgonem.

Jaka obserwacja jest wymagana podczas infuzji?

Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta podawanie leku Privigen będzie odbywać się pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki. Pacjent zwykle będzie pod obserwacją przez cały czas infuzji i przez co najmniej 20 minut od jej zakończenia. W pewnych okolicznościach konieczne mogą być specjalne środki ostrożności, na przykład gdy:

- pacjent otrzymuje Privigen z dużą szybkością infuzji *lub*
- pacjent stosuje Privigen po raz pierwszy lub po długiej przerwie w leczeniu (np. kilka miesięcy).

W takich przypadkach pacjent będzie objęty obserwacją przez cały czas infuzji i przez co najmniej 1 godzinę od jej zakończenia.

Kiedy konieczne może być zmniejszenie szybkości lub przerwanie infuzji?

- Pacjent może być uczulony (nadwrażliwy) na immunoglobuliny (przeciwciała) nawet nie wiedząc o tym.
Jednakże, prawdziwe reakcje alergiczne są rzadkie. Mogą one wystąpić nawet, jeżeli pacjent uprzednio otrzymywał ludzkie immunoglobuliny i dobrze je tolerował. Może to wystąpić zwłaszcza wtedy, jeżeli we krwi pacjenta występują przeciwciała przeciwko immunoglobulinom typu IgA. W takich rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje alergiczne, jak nagły spadek ciśnienia krwi lub wstrząs (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- W bardzo rzadkich przypadkach po otrzymaniu immunoglobulin, może wystąpić ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (ang. *transfusion – related acute lung injury* - TRALI). Może to doprowadzić do niezwiązanego z pracą serca nagromadzenia płynu w przestrzeni powietrznej płuc (niekardiogeny obrzęk płuc). TRALI można rozpoznać po poważnych trudnościach w oddychaniu (niewydolność oddechowa), niebieskawa skóra (sinica) nienormalnie niskiej zawartości tlenu we krwi (hipoksja), obniżeniu ciśnienia krwi (niedociśnienie), podwyższonej temperaturze ciała (gorączce). Objawy zwykle pojawiają się w ciągu lub do 6 godzin po otrzymaniu leku.
 - ➔ Jeżeli podczas infuzji leku Privigen wystąpią takie reakcje, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, którzy zdecydują, czy należy zmniejszyć szybkość infuzji, czy też całkiem przerwać infuzję.

Analizy krwi

- ➔ Przed jakimikolwiek analizami krwi należy poinformować lekarza o stosowaniu leku Privigen.

Po podaniu leku Privigen, wyniki pewnych analiz krwi (testy serologiczne) mogą być przez pewien czas nieprawidłowe.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do zakażeń

Privigen jest wytwarzany z osocza ludzkiej krwi (płynnej części krwi).

Kiedy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, to podejmowane są określone środki ostrożności, aby zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjenta. Do tych środków zalicza się:

- staranną selekcję dawców krwi i osocza, aby zapewnić wykluczenie dawców mogących być nośnikami zakażeń,
- badanie pojedynczych próbek oddanej krwi i puli zebranego osocza w celu wykrycia obecności wirusów/zakażenia,
- zastosowanie w procesie przetwarzania krwi lub osocza etapów mających na celu inaktywację lub usunięcie wirusów.

Pomimo tego nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz wirus WZW typu B i C (żółtaczki zakaźnej), jak i wirusów bezotoczkowych: wirusa WZW typu A (żółtaczki pokarmowej) i parwowirusa B19.

Nie stwierdzono związku immunoglobulin z WZW typu A lub zakażeniem parwowirusem B19, przypuszczalnie dlatego, że przeciwciała przeciwko tym zakażeniom, zawarte w tym leku, mają działanie ochronne.

- Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku Privigen odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

Privigen a inne leki

- ➔ Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Podczas stosowania produktu leczniczego Privigen należy unikać jednoczesnego leczenia lekami zwiększającymi wydalanie wody z organizmu (diuretyki pętłowe). Lekarz zdecyduje, czy należy stosować, czy kontynuować leczenie diuretykami pętłowymi.

Szczepienia

- ➔ Przed szczepieniem należy poinformować lekarza wykonującego szczepienie o stosowaniu leku Privigen.

Po podaniu leku Privigen, skuteczność niektórych szczepionek może być zmniejszona. Dotyczy to szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. Takie szczepienia należy wykonać w odstępie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej infuzji leku Privigen. W przypadku szczepionki przeciwko odrze zmniejszenie skuteczności może utrzymywać się przez okres do 1 roku. Zatem lekarz wykonujący szczepienie powinien sprawdzić skuteczność szczepionki przeciwko odrze.

Ciąża i karmienie piersią

- ➔ W ciąży lub gdy pacjentka planuje ciążę lub w okresie karmienia piersią, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka w ciąży lub karmiąca piersią może stosować Privigen.

Leki zawierające przeciwciała stosowane były u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Długookresowe doświadczenie wskazuje, że nie należy spodziewać się szkodliwych działań podczas ciąży lub u noworodka.

Jeżeli pacjentka stosuje Privigen w okresie karmienia piersią, przeciwciała zawarte w tym leku przenikają również do mleka, w związku z tym dziecko również otrzymuje ochronne przeciwciała.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Privigen u pacjentów mogą wystąpić objawy niepożądane, takie jak: zawroty głowy lub nudności, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpią takie objawy niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do momentu ich ustąpienia.

Privigen zawiera prolinę

Pacjenci chorujący na hiperprolinemię nie mogą przyjmować tego leku (patrz także punkt 2 „Informacje ważne przed otrzymaniem leku Privigen”).

- ➔ Przed przyjęciem leku należy poradzić się lekarza.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 2,3 mg sodu (główny składnik soli kuchennej /stołowej) w 100 ml. Odpowiada to 0,12% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak stosować Privigen

Privigen przeznaczony jest wyłącznie do infuzji dożylnych i zwykle jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz ustali prawidłową dawkę leku, biorąc pod uwagę masę ciała pacjenta, szczególnie okoliczności wymienione w punkcie 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i jego reakcję na leczenie. Dawka dla dzieci i młodzieży wyliczana jest w taki sam sposób, co dla dorosłych. Na początku infuzji Privigen będzie podawany z małą szybkością. Lekarz może stopniowo zwiększać szybkość infuzji, jeżeli pacjent będzie dobrze tolerować podawanie leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Privigen

Przedawkowanie jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ Privigen jest zwykle podawany pod nadzorem medycznym. Jednakże, jeśli pomimo tego pacjent otrzyma dawkę większą od zalecanej,

jego krew może stać się zbyt gęsta (nadmierna lepkość krwi) co może zwiększyć ryzyko powstania zakrzepów krwi. Może to wystąpić szczególnie u pacjentów z grup dużego ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub cierpiących na choroby serca lub nerek. Należy powiadomić lekarza jeśli wiadomo o tych problemach zdrowotnych,

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Można zapobiec wystąpieniu lub ograniczyć możliwe działania niepożądane przez podawanie infuzji leku Privigen z małą szybkością. Działania niepożądane mogą wystąpić, nawet jeśli pacjent otrzymywał uprzednio ludzkie immunoglobuliny i dobrze je tolerował.

Rzadko i w odosobnionych przypadkach obserwowano następujące działania niepożądane w związku z podawaniem immunoglobulin:

- ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak nagły spadek ciśnienia krwi lub wstrząs anafilaktyczny (np. pacjent może odczuwać oszołomienie lub zawroty głowy, zemdleć przy wstawaniu, mieć zimne dłonie i stopy, odczuwać nieprawidłowe bicie serca lub ból w klatce piersiowej, lub utracić chwilowo ostrość widzenia), nawet jeśli pacjent nie wykazywał nadwrażliwości podczas poprzednio podawanych infuzji.
 - ➔ Jeżeli pacjent zauważy takie objawy podczas infuzji leku Privigen, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz lub pielęgniarka zdecyduje, czy należy zmniejszyć szybkość infuzji, czy też całkiem przerwać infuzję;
- powstawanie skrzepów krwi, które mogą być przenoszone przez układ krążenia (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) mogące spowodować np. zawał serca (np. pacjent może odczuwać nagły ból w klatce piersiowej lub duszność), udar mózgu (np. pacjent może odczuwać nagłe osłabienie mięśni, utratę czucia i (lub) równowagi, ograniczenie świadomości lub trudności z mówieniem), zakrzepy krwi w tętnicach płucnych (np. pacjent może odczuwać ból w klatce piersiowej, duszność lub kaszleć krwią), zakrzepicę żył głębokich (np. pacjent może mieć zaczerwienienie, uczucie gorąca, ból, tkliwość lub obrzęk jednej lub obu nóg);
- ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, bolesne oddychanie, w wyniku ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).
 - ➔ Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Pacjent, u którego wystąpią takie objawy, musi być natychmiast przeniesiony na szpitalny oddział ratunkowy w celu dokonania oceny stanu i leczenia;
- przejściowe niezakaźne zapalenie opon mózgowych (odwracalne aseptyczne zapalenie opon),
 - ➔ Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeżeli u pacjenta wystąpią następujące objawy: silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, zwiększona wrażliwość oczu na światło (światłowstręt), nudności i wymioty. Objawy te mogą wskazywać na aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych otaczających mózg i rdzeń kręgowy. W przypadku nawracającego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych podczas leczenia dożylnymi immunoglobulinami, lekarz powinien zapytać pacjenta o pojawienie się lub nasilenie objawów, które mogą wskazywać na progresję obrzęku mózgu (obrzęk mózgu). Lekarz zdecyduje, czy konieczne są dalsze badania i czy należy kontynuować infuzję lekiem Privigen.
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- białkomocz;
- ostra niewydolność nerek;
- przejściowe zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (odwracalna niedokrwistość hemolityczna/hemoliza), niedokrwistość, leukopenia, anizocytoza (w tym mikrocytoza).

Działania niepożądane obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu przedstawione w kolejności według malejącej częstości:

Bardzo często (mogą występować częściej niż przy 1 na 10 pacjentów):

Ból głowy (w tym zatokowy ból głowy, migrena, dyskomfort dotyczący głowy, napięciowy ból głowy), ból (w tym ból pleców, ból kończyn, ból stawów i kości (artralgia), ból karku, ból twarzy), gorączka (w tym dreszcze), stan grypopodobny (w tym wyciek z nosa (zapalenie nosogardzieli), ból gardła, ból gardła i krtani, pęcherze w jamie ustnej i w gardle (pęcherze ustno-gardłowe), ucisk w gardle.

Często (mogą występować do 1 na 10 pacjentów):

Tymczasowy spadek ilości czerwonych krwinek (niedokrwistość), rozpad czerwonych krwinek (hemoliza, w tym niedokrwistość hemolityczna)^β, zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia), nadwrażliwość, zawroty głowy (w tym typu vertigo), wysokie ciśnienie krwi (hipertensja), zaczerwienienie (w tym uderzenia gorąca, przekrwienie), hipotensja (w tym spadek ciśnienia krwi), trudności w oddychaniu (duszność w tym ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból podczas oddychania), zaburzenia żołądkowe (nudności), wymioty, rzadki stolec (biegunka), ból żołądka, zaburzenia skóry (w tym wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka wysypka grudkowo-osutkowa, zaczerwienienie skóry (rumień), łuszczenie się skóry (złuszczenie skóry), ból mięśni (w tym skurcze mięśni i sztywność), łatwe męczenie się (uczucie zmęczenia), osłabienie fizyczne (wycieńczenie), słabość mięśni. Rutynowe badania laboratoryjne mogą często ujawniać zmiany czynności wątroby (hiperbilirubinemia), jak również zmiany w morfologii krwi (np. dodatni odczyn Coombsa (bezpośredni), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi).

Niezbędnie często (mogą występować do 1 na 100 pacjentów):

Tymczasowe niezakaźne zapalenie opon mózgowych (odwracalne aseptyczne zapalenie opon mózgowych), nieprawidłowy kształt czerwonych krwinek (w obrazie mikroskopowym), obecność dużej ilości płytek krwi we krwi (trombocytoza), senność, dreszcze (drżenie), palpacje, tachykardia, zdarzenia zakrzepowe – zatorowe, niewystarczający dopływ krwi do kończyn dolnych, powodujący np. ból podczas chodzenia (choroba naczyń obwodowych), obecność nadmiaru białek surowicy w moczu (białkomocz w tym zwiększenie kreatyniny we krwi), ból w miejscu wstrzyknięcia (w tym dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia).

W pojedynczych przypadkach (po wprowadzeniu leku do obrotu) u pacjentów leczonych lekiem Privigen obserwowano: nieprawidłowo niski poziom specyficznych białych krwinek zwanych neutrofilami (zmniejszona liczba neutrofili), wstrząs anafilaktyczny, bolesne oddychanie z powodu uszkodzenia płuc związanego z transfuzją (TRALI) i ostrą niewydolność nerek.

^β Przypadki niedokrwistości hemolitycznej obserwowano ze znacznie mniejszą częstością, po zakończeniu kontrolowanego badania klinicznego, ze względu na usprawnienie w procesie wytwarzania produktu leczniczego Privigen.

➔ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub zwrócić się do fachowego personelu medycznego.

Dodatkowe informacje dotyczące okoliczności zwiększających ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podane są także w punkcie 2 „Informacje ważne przed otrzymaniem leku Privigen”.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Privigen

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku zewnętrznym i na etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ponieważ roztwór nie zawiera środków konserwujących, pielęgniarka musi podać go w infuzji bezpośrednio po otwarciu fiolki.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować tego leku, jeśli widoczne jest zmętnienie roztworu lub zawarte w roztworze cząstki stałe.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Privigen

- **Substancją czynną** jest immunoglobulina ludzka normalna (przeciwciała typu IgG). Privigen zawiera 100 mg/ml (10%) białka ludzkiego, z czego co najmniej 98% stanowią IgG. Procentowe zawartości podklas IgG (wartości przybliżone):
 IgG₁ 69 %
 IgG₂ 26 %
 IgG₃ 3 %
 IgG₄ 2 %
 Lek ten zawiera śladowe ilości IgA (nie więcej niż 25 mikrogramów/ml).
- **Pozostałe składniki** (substancje pomocnicze) to aminokwas prolina, woda do wstrzykiwań, oraz kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

Jak wygląda Privigen i co zawiera opakowanie

Privigen dostępny jest jako roztwór do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do bładożółtego.

Wielkości opakowań:

1 fiolka (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml lub 40 g/400 ml),
 3 fiolki (10 g/100 ml lub 20 g/200 ml).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
 D-35041 Marburg
 Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
 Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
 Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring ApS

Tlf.: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 619 07584810

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 6190 75 84700

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

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring B.V.

Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 1040

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 Healthcare S.R.L.

Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v Sloveniji

Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46 8 544 966 70

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie podsumowane jest w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Częstość infuzji
<u>Leczenie zastępcze</u>		
Zespół pierwotnego niedoboru odporności (PID)	Dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności	0,2 - 0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
<u>Przedekspozycyjna i poekspozycyjna profilaktyka w odrze</u>		
Poekspozycyjna profilaktyka u pacjentów podatnych na zakażenie	0,4 g/kg	Jak najszybciej, w ciągu 6 dni od ekspozycji, którą można powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby zapewnić poziom przeciwciał przeciwko wirusowi odrzy w surowicy >240 mIU/ml
Poekspozycyjna profilaktyka u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg	Oprócz terapii podtrzymującej, podawana jako dawka dodatkowa w ciągu 6 dni od ekspozycji
Przedekspozycyjna profilaktyka u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg	Jeżeli pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg co 3-4 tygodnie, dawkę tę należy jednorazowo zwiększyć do co najmniej 0,53 g/kg.
<u>Immunomodulacja</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	0,8 - 1 g/kg lub 0,4 g/kg na dobę	w 1. dniu, z możliwością jednokrotnego powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2 - 5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w dawce jednorazowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym

Przewlekła zapalna poliradiokuloneuropatia demielinizacyjna (CIPD)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg	w dawkach podzielonych w ciągu 2 - 5 dni w dawkach podzielonych co 3 tygodnie przez 1 - 2 dni
Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	w dawkach podzielonych przez 2 - 5 kolejnych dni co 2 -4 tygodnie lub co 4 - 8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2 - 5 dni

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulina ludzka normalna powinna być stosowana w infuzji dożylniej z początkową szybkością infuzji wynoszącą 0,3 ml/kg /godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona do 4,8 ml/kg /godz.

U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg /godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć do 7,2 ml/kg /godz.

Jeśli przed infuzją konieczne jest rozcieńczenie, Privigen może zostać rozcieńczony 5% roztworem glukozy do stężenia 50 mg/ml (5%).

Specjalne środki ostrożności

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu.

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu Privigen pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu.

Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej.

Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem produkt powinien być ogrzany do temperatury pokojowej lub do temperatury ciała. Do infuzji produktu Privigen należy użyć przewodu z odpowietrznikiem. Należy zawsze przekłuwać środkową część korka, w oznaczonym obszarze.

Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub bladożółty. Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie, zaleca się zastosowanie do tego celu 5% roztworu glukozy. Aby otrzymać roztwór immunoglobuliny o stężeniu 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) należy rozcieńczyć wodnym roztworem glukozy w jednakowej objętości. Podczas rozcieńczania produktu leczniczego Privigen należy bezzwzględnie przestrzegać zasad aseptyki.

Po otwarciu fiolki z zachowaniem zasad aseptyki, należy bezzwłocznie zużyć jej zawartość. Infuzję leku Privigen należy przeprowadzić jak najszybciej, ponieważ roztwór nie zawiera środków konserwujących.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.