

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 67,8%

IgG₂ 28,7%

IgG₃ 2,3%

IgG₄ 1,2%

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 bładożółtego.

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.

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.
- Przewlekła zapalna polineuropatia 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 zastępcze należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru odporności.

Dawkowanie

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

W leczeniu zastępczym może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. 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 5 do 6 g/l. Uzyskanie równowagi wymaga trzech do sześciu 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 do 4 tygodni.

Dawka wymagana do osiągnięcia stężenia minimalnego 5 do 6 g/l wynosi z reguły od 0,2 do 0,8 g/kg mc. na miesiąc. Po osiągnięciu stanu równowagi przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi od 3 do 4 tygodni.

Minimalne stężenia należy mierzyć i oceniać w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

W zależności od odpowiedzi klinicznej (np. częstość występowania zakażeń) można rozważyć modyfikację dawki i (lub) odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami w celu uzyskania wyższych stężeń minimalnych.

Wtórny niedobór odporności (określony w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi od 0,2 do 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni.

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.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8 do 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 do 5 dni.

W przypadku nawrotu, leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillaina-Barrégo

0,4 g/kg mc. na dobę przez 5 dni.

Choroba Kawasaki

Należy podawać 1,6 do 2,0 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni lub 2,0 g/kg mc. w dawce jednorazowej.

Pacjenci powinni przyjmować jednocześnie kwas acetylosalicylowy.

*Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)**

Zalecana dawka początkowa wynosi 2 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 kolejnych dni. Następnie podaje się dawkę podtrzymującą 1 g/kg mc. w dawkach podzielonych w ciągu 1 do 2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg podawana przez 2 do 5 kolejnych dni.

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

Skuteczność leczenia powinna być oceniona po zakończeniu każdego cyklu. Leczenie powinno zostać przerwane jeżeli po 6 miesiącach jego efekt jest niewystarczający.

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

Zalecane dawkowanie jest podsumowane w poniższej tabeli:

Wskazanie	Dawka	Częstość infuzji
Leczenie zastępcze		
Zespół pierwotnego niedoboru odporności (PID)	Dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg mc.	
	Dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG co najmniej 5–6 g/l
Wtórne niedobory odporności (określone w punkcie 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni
Immunomodulacja		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	0,8 - 1 g/kg mc. lub 0,4 g/kg mc. na dobę	w 1 dniu, z możliwością jednokrotnego powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2 do 5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg mc. na dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	1,6 - 2 g/kg mc. lub 2 g/kg mc.	w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce jednorazowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)*	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 1 g/kg mc.	w dawkach podzielonych w ciągu 2 do 5 dni co 3 tygodnie przez 1 do 2 dni

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg mc.	przez 2 do 5 kolejnych dni
	Dawka podtrzymująca: 1 g/kg mc.	Co 2 do 4 tygodni
	lub	lub
	2 g/kg mc.	Co 4 do 8 tygodni przez 2 do 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 od dawkowania u osób dorosłych, ponieważ dawkowanie jest zależne od masy ciała i dostosowane do odpowiedzi klinicznej uzyskiwanej w wymienionych wyżej schorzeniach.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Immunoglobulina ludzka normalna powinna być podawana 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 maksymalnie do 4,8 ml/kg mc./godz.

U pacjentów z PID, którzy dobrze tolerowali infuzję leku z szybkością 4,8 ml/kg mc./godz., szybkość infuzji można stopniowo zwiększyć maksymalnie do 7,2 ml/kg mc./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 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz także punkt 4.4).

Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA. Pacjenci z hiperprolinemią typu I i II.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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. W przypadku wstrząsu, należy wdrożyć standardowe przeciwwstrząsowe postępowanie lecznicze.

U wszystkich pacjentów dożylnie podanie Ig wymaga

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

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.

Dożylnie 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.

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.

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 dożylnej 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)

Odotowano występowanie zespołu zapalenia opon mózgowych w związku z dożylnym leczeniem Ig. Przerwanie leczenia Ig powodowało remisję AMS w przeciągu kilku dni bez następstw. AMS zazwyczaj rozpoczyna się w przeciągu od kilku godzin do 2 dni od dożylnego podania Ig. 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 dożylną Ig. (2 g/kg).

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, dożylna immunoglobulina należy podawać 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.

W przypadku zaburzenia czynności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania dożylną 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 z minimalną szybkością infuzji i w najmniejszej stosowanej dawce.

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

Po leczeniu dożylnymi Ig, w tym produktem Privigen, bardzo rzadko może wystąpić niekardiogeny obrzęk płuc. TRALI charakteryzuje się ciężką niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, hipoksemią, prawidłową pracą lewej komory serca i gorączką. Objawy zwykle pojawiają się 1 do 6 godzin po otrzymaniu leku.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego. TRALI można leczyć z zastosowaniem tlenoterapii z odpowiednim wspomaganie oddechu.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjenta po dożylnym 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.

Podjęte 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 immunoglobulin, ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

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.

Zawartość sodu

Privigen zasadniczo nie zawiera sodu.

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 lekami 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.

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

Działania niepożądane, które mogą pojawić się w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Privigen, mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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, w tym produktu Privigen, 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, w tym Privigen, 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, w tym produktu Privigen, 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 inną niż 0. Po leczeniu dużymi dawkami immunoglobuliny dożylnej w tym produkcie Privigen 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 przetoczeniowe uszkodzenie płuc i reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przeprowadzono 6 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. 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 sześciu badaniach miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Poniższa tabela przedstawia przegląd działań niepożądanych zaobserwowanych w sześciu 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). 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 leku	Częstość
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, hemoliza (z niedokrwistością hemolityczną włącznie), leukopenia,	Często
	anizocytoza (z mikrocytozą włącznie), nadpłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (w tym zatokowy ból głowy, migrena, dyskomfort dotyczący głowy, napięciowy ból głowy)	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Senność, drżenie,	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca (tachykardia)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze zaczerwienienie (w tym uderzenia gorąca, przekrwienie, niedociśnienie	Często
	Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zapalenie naczyń (w tym zaburzenia naczyń obwodowych)	Niezbyt często
	Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (w tym ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból podczas oddychania)	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności,	Bardzo często
	Wymioty, biegunka ból brzucha	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry (w tym wysypka, świąd i pokrzywka, wysypka grudkowo osutkowa, rumień, złuszczenie skóry)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe (w tym kurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe)	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	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

	Zmęczenie, osłabienie,(w tym osłabienie mięśni), Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często Niezbyt często
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 aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.	Często

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 pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami serca lub z niewydolnością nerek.

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.

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 6 prospektywnych otwartych badaniach wielośrodkowych prowadzonych na jednej grupie pacjentów w Europie (badania dotyczące ITP, PID i CIDP) oraz USA (badanie dotyczące PID).

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 dłużej 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 podawania dożylnego 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.

Dzieci i młodzież

Nie obserwowano różnic w zakresie parametrów farmakodynamicznych 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 osiągnany 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

Dzieci i młodzież

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

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 fiołki, 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 fiołkę 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 fiołce (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 fiołce (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 fiołce (ze szkła typu II) z elastomerowym korkiem, zaciśniętym aluminiowym kapslem, odrywającym plastikowym krążkiem i etykietą ze zintegrowanym wieszakiem.

Wielkości opakowań:

1 fiołka (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml lub 40 g/400 ml),

3 fiołki (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 fiołkach 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 bezzwzględnie 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 <http://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

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

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 (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.
- W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

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.
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 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**

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 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

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

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 fiolek 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(N) 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.

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):

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) 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 polineuropatią 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, w tym leku Privigen, 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), nienormalnie niskiej zawartości tlenu we krwi (hipoksemia), prawidłowej pracy serca (pracy lewej komory), podwyższonej temperaturze ciała (gorączce). Objawy zwykle pojawiają się 1 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 przeniesieniu zakażeń na pacjenta. Do tych środków zalicza się:

- staranną selekcję dawców krwi i osocza, aby zapewnić wykluczenie dawców mogących być nosicielami 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 (żółtaczkę zakaźną), jak i wirusów bezotoczkowych: wirusa WZW typu A (żółtaczkę pokarmową) 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.

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.

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, szczególne 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 poprzednio 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 wystąpi sztywność szyi wraz z co najmniej jednym z następujących objawów: gorączka, nudności, wymioty, ból głowy, nadwrażliwość na światło, zaburzenia umysłowe;
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- białkomocz;
- ostra niewydolność nerek;
- przejściowe zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (odwracalna niedokrwistość hemolityczna/hemoliza), niedokrwistość, leukopenia, anizocytoza (w tym mikrocytoza).

Inne działania niepożądane 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), zaburzenia żołądkowe (nudności, ból (w tym ból pleców, ból kończyn, 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), 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), 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).

Niezbyt 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 zakrzepowo – 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.

- ➔ 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 67,8%
IgG₂ 28,7%
IgG₃ 2,3%
IgG₄ 1,2%
Lek ten zawiera śladowe ilości IgA (nie więcej niż 25 mikrogramów/ml). Privigen jest zasadniczo pozbawiony sodu.

- **Pozostałe składniki** (substancje pomocnicze) to aminokwas prolina i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Privigen i co zawiera opakowanie

Privigen dostępny jest jako roztwór do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do bladożółtego.

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

Новимед Фарма ЕООД

Тел: +359 2 850 86 17

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o

Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS

Tlf: +45 4520 1420

Nederland

CSL Behring B.V.

Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA

România

Prisum International Trading srl

Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 631 1833

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

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

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

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

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://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
Leczenie zastępcze		
Zespół pierwotnego niedoboru odporności (PID)	Dawka początkowa: 0,4 - 0,8 g/kg mc.	
	następnie dawka podtrzymująca: 0,2 - 0,8 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni do osiągnięcia minimalnego stężenia IgG co najmniej 5 do 6 g/l
Wtórne niedobory odporności (określone w punkcie 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni
Immunomodulacja		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)	0,8 - 1 g/kg mc. lub 0,4 g/kg mc. na dobę	w 1. dniu, z możliwością jednokrotnego powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2 do 5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg mc. na dobę	przez 5 dni
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)*	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 1 g/kg mc.	w dawkach podzielonych w ciągu 2-5 dni co 3 tygodnie przez 1-2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 1 g/kg mc. lub 2 g/kg mc.	Przez 2 do 5 kolejnych dni Co 2 do 4 tygodni lub co 4 do 8 tygodni przez 2 do 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 mc./godz. przez około 30 minut. Jeżeli pacjent dobrze toleruje infuzję, szybkość podawania może być stopniowo zwiększona maksymalnie do 4,8 ml/kg mc./godz.

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