

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Privigen 100 mg/ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки имуноглобулин, нормален (i.v. Ig) (Human normal immunoglobulin (IVIg))\*

Един ml съдържа:

Човешки имуноглобулин, нормален ..... 100 mg  
(чистота поне 98 % IgG)

Всеки флакон разтвор от 25 ml съдържа: 2,5 g нормален човешки имуноглобулин

Всеки флакон разтвор от 50 ml съдържа: 5 g нормален човешки имуноглобулин

Всеки флакон разтвор от 100 ml съдържа: 10 g нормален човешки имуноглобулин

Всеки флакон разтвор от 200 ml съдържа: 20 g нормален човешки имуноглобулин

Всеки флакон разтвор от 400 ml съдържа: 40 g нормален човешки имуноглобулин

Разпределение на подкласовете IgG (приблизителни стойности):

IgG<sub>1</sub> ..... 69 %

IgG<sub>2</sub> ..... 26 %

IgG<sub>3</sub> ..... 3 %

IgG<sub>4</sub> ..... 2 %

Максималното съдържание на IgA е 25 микрограма/ml.

\*Произведен от плазмата на човешки донори.

Помощни вещества с известно действие:

Privigen съдържа приблизително 250 mmol/l (граници: 210 до 290) L-пролин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Разтворът е бистър или леко опалесцентен и безцветен до бледожълт.

Privigen е изотоничен с приблизителен осмолалитет 320 mOsmol/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0-18 години) при:

- Синдроми с първичен имунодефицит (СПИ) с нарушена синтеза на антитела (вж. точка 4.4).
- Вторични имунодефицити (ВИД) при пациенти, страдащи от тежки или рецидивирани инфекции, неефективно антиминобно лечение и или доказана специфична недостатъчност на антитела (proven specific antibody failure, PSAF)\*, или серумно ниво на IgG <4 g/l.

\* PSAF = невъзможност да се постигне поне 2-кратно увеличение на титъра на IgG антитела към ваксини с пневмококови полизахариди и полипептидни антигени.

Имуномодулация при възрастни, деца и юноши (0-18 години) при:

- първична имунна тромбоцитопения (ПИТ) при пациенти с висок риск за кървене или преди хирургични интервенции с цел коригиране на броя на тромбоцитите.
- синдром на Guillain-Barré.
- болест на Kawasaki (в комбинация с ацетилсалицилова киселина; вж. точка 4.2).
- хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДПНП). Съществува само ограничен опит от употреба на интравенозни имуноглобулини при деца с ХВДПНП.
- мултифокална моторна невропатия (ММН)

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Заместителната терапия трябва да се започне и да се проследява под наблюдението на лекар с опит в лечението на имуен дефицит.

##### Дозировка

Дозата и схемата на приложение зависят от показанията.

При заместителна терапия може да се наложи индивидуализиране на дозата при всеки пациент в зависимост от клиничния отговор. Дозата, определена на база телесно тегло може да изисква коригиране при пациенти с поднормено или наднормено тегло.

Като указание са дадени следните схеми на приложение.

##### *Заместителна терапия при синдроми на първичен имунодефицит (СПИ)*

Схемата на приложение трябва да постигне най-ниско ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от поне 6 g/l или в рамките на нормалните референтни граници за възрастта на популацията. Необходими са три до шест месеца след началото на лечението за настъпване на равновесие. Препоръчителната начална доза е 0,4 до 0,8 g/kg телесно тегло (ТТ) приложена еднократно, последвана от поне 0,2 g/kg ТТ на всеки 3 до 4 седмици.

Необходимата доза за постигане на най-ниско ниво на IgG от 6 g/l е от порядъка на 0,2 до 0,8 g/kg ТТ/месец. Интервалът на прилагане на дозата, когато е достигнато стационарно състояние на плазмените концентрации, варира от 3 до 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерят и оценят във връзка с честота на инфекция. За да се намали степента на бактериални инфекции, може да се наложи да се увеличи дозата и да се целят по-високи най-ниски нива.

##### *Вторични имунодефицити (според дефинираното в 4.1)*

Схемата на прилагане трябва да постигне най-ниско ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от поне 6 g/l или в рамките на нормалните референтни граници за възрастта на популацията. Препоръчителната доза е 0,2 – 0,4 g/kg телесно тегло на всеки три до четири седмици.

Ниски нива на IgG трябва да се измерват и оценяват в комбинация с честотата на възникване на инфекции. Дозата трябва да се коригира според необходимото, за да се постигне оптимална защита срещу инфекции, като при пациенти с персистираща инфекция може да е необходимо повишаване; намаляване на дозата може да се обмисли, когато пациентът няма инфекции.

##### *Първична имунна тромбоцитопения (ПИТ)*

Съществуват две алтернативни схеми на лечение:

- 0,8 до 1 g/kg ТТ приложени на ден 1; тази доза може да се повтори един път в рамките на 3 дни
- 0,4 g/kg ТТ прилагани ежедневно за 2 до 5 дни.

Лечението може да се повтори при настъпване на рецидив.

##### *Синдром на Guillain-Barré*

0,4 g/kg ТТ/ден в продължение на 5 дни (възможно е повтаряне на дозата в случай на рецидив).

### Болест на Kawasaki

Трябва да се приложат 2,0 g/kg ТТ като еднократна доза.

Пациентите трябва да получават съпътстваща терапия с ацетилсалицилова киселина.

### Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)\*

Препоръчителната начална доза е 2 g/kg ТТ разделена в 2 до 5 последователни дни, последвана от поддържащи дози от 1 g/kg ТТ в продължение на 1 до 2 последователни дни на всеки 3 седмици. Ефектът от лечението трябва да се оценява след всеки цикъл; ако след 6 месеца не се наблюдава ефект от лечението, лечението трябва да се преустанови.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да зависи от преценката на лекарите въз основа на отговора на пациента и поддържането на отговора. Може да се наложи дозата и интервалите да бъдат адаптирани в зависимост от индивидуалния ход на заболяването.

### Мултифокална моторна невропатия (ММН)

Начална доза: 2 g/kg, приемана в продължение на 2-5 последователни дни.

Поддържаща доза: 1 g/kg на всеки 2 до 4 седмици или 2 g/kg на всеки 4 до 8 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл. Ако се наблюдава недостатъчен терапевтичен ефект след 6 месеца, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, лекарят трябва да вземе решение за дългосрочно лечение въз основа на отговора на пациента. Дозировката и интервалите може да трябва да се адаптират според индивидуалния ход на заболяването.

Препоръките за дозиране са обобщени в следващата таблица:

Показание	Доза	Честота на инжектиране
Заместителна терапия		
Синдроми с първичен имунодефицит (СПИ)	начална доза: 0,4 – 0,8 g/kg ТТ  поддържаща доза: 0,2 – 0,8 g/kg ТТ	всеки 3 до 4 седмици до достигане на най-ниски нива на IgG от поне 6 g/l
Вторични имунодефицити (според дефинираното в 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg ТТ	всеки 3 до 4 седмици до достигане на най-ниски нива на IgG от най-малко 6 g/l
Имуномодуляция		
Първична имунна тромбоцитопения (ПИТ)	0,8 – 1 g/kg ТТ или 0,4 g/kg ТТ/ден	в ден 1, по възможност еднократно повторение в рамките на 3 дни за 2 до 5 дни
Синдром на Guillain-Barré	0,4 g/kg ТТ/ден	за 5 дни
Болест на Kawasaki	2 g/kg ТТ	еднократно в комбинация с ацетилсалицилова киселина
Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)*	начална доза: 2 g/kg ТТ  поддържаща доза: 1 g/kg ТТ	в отделни дози в продължение на 2-5 дни  на всеки 3 седмици в продължение на 1-2 дни
Мултифокална моторна невропатия (ММН)	начална доза: 2 g/kg ТТ	в продължение на 2 до 5 последователни дни

	поддържаща доза: 1 g/kg ТТ или 2 g/kg ТТ	на всеки 2 до 4 седмици или на всеки 4 до 8 седмици в продължение на 2 до 5 дни
--	---	--

\*Дозата се основава на дозата, използвана в клиничните проучвания, проведени с Priviligen. Продължителността на лечението след 24 седмици трябва да бъде предмет на преценка от страна на лекарите, въз основа на отговора на пациента и поддръжка в дългосрочен план. Възможно е да се наложи промяна в дозировката и интервалите на приложение, в зависимост от протичането на заболяването при отделния пациент.

#### *Педиатрична популация*

Дозировката при деца и юноши (0-18 години) не се различава от тази при възрастни, понеже дозировката за всяко отделно показание се определя от телесното тегло и се коригира в зависимост от клиничния резултат по отношение на гореспоменатите състояния.

#### *Чернодробно увреждане*

Няма налични доказателства, които да изискват корекция на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата, освен ако това не е клинично оправдано (вижте точка 4.4).

#### *Старческа възраст*

Не се изисква корекция на дозата, освен ако това не е клинично оправдано (вижте точка 4.4).

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Priviligen трябва да се прилага интравенозно с начална скорост на вливане от 0,3 ml/kg ТТ/час за приблизително 30 минути. Ако се понася добре (вж. точка 4.4), скоростта на вливане може постепенно да бъде увеличена до 4,8 ml/kg ТТ/час.

При пациенти с СПИ, които са понесли добре скорост на вливане от 4,8 ml/kg ТТ/час, скоростта може допълнително постепенно да бъде увеличена до максимум 7,2 ml/kg ТТ/час.

Ако се налага разреждане преди прилагане на трансфузията, Priviligen може да се разреди с 5 % разтвор на глюкоза до крайна концентрация 50 mg/ml (5 %). За указания относно разреждането вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество (човешки имуноглобулини) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.4).

Пациенти със селективен IgA дефицит, които са развили антитела към IgA, тъй като прилагането на продукт, съдържащ IgA, може да доведе до анафилаксия. Пациенти с хиперпролинемия тип I или II.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Някои тежки нежелани реакции могат да бъдат свързани със скоростта на инфузия.

Препоръчаната скорост на инфузия, посочена в точка 4.2, трябва стриктно да се спазва.

Пациентите трябва да бъдат непосредствено следени и внимателно наблюдавани за всякакви симптоми по време на инфузията.

Някои нежелани реакции могат да настъпят по-често:

- при висока скорост на инфузия,
- при пациенти с хипогамаглобулинемия или агамаглобулинемия, със или без дефицит на IgA.
- при пациенти, които получават нормален човешки имуноглобулин за първи път, или в редките случаи, когато се сменя прилаганият нормален човешки имуноглобулин, или когато е изминал продължителен период от предишната инфузия.

Потенциални усложнения често могат да бъдат избегнати, като се установи дали пациентите:

- не са свръхчувствителни към нормален човешки имуноглобулин чрез първоначално бавно инжектиране на продукта (0,3 ml/kg ТТ/час);
- и се осигури те да бъдат следени внимателно за всякакви симптоми по време на периода на инфузията. По-специално пациенти, които не са получавали нормален човешки имуноглобулин, и пациенти, преминали от алтернативен i.v.Ig продукт, или когато е изминал продължителен период от предходната инфузия, трябва да се проследяват по време на първата инфузия и в продължение на първия час след първата инфузия, за да бъдат забелязани потенциални нежелани признаци. Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани поне 20 минути след приложението.

В случай на нежелани лекарствени реакции трябва или да се намали скоростта на приложение, или да се спре инфузията. Необходимото лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланата реакция.

При всички пациенти приложението на i.v.Ig изисква:

- адекватна хидратация преди започване на инфузията на i.v.Ig
- проследяване на диурезата
- проследяване на серумните нива на креатинина
- избягване на едновременната употреба на бримкови диуретици (вж. точка 4.5).

За пациенти, страдащи от захарен диабет и изискващи разреждане на Privilgen до по-ниски концентрации, трябва да се отчита наличието на глюкоза в препоръчвания разредител.

### Свръхчувствителност

Истинските реакции на свръхчувствителност са редки. Те се проявяват при пациенти с анти-IgA антитела.

i.v.Ig не е показан при пациенти със селективен IgA дефицит, при които IgA дефицитът е единственото отклонение.

Рядко, нормалният човешки имуноглобулин може да индуцира спад на артериалното налягане с анафилактоидна реакция, дори при пациенти, които са толерирали предходно лечение с нормален човешки имуноглобулин.

В случай на шок, трябва да се прилага стандартното медицинско лечение за шок.

### Хемолитична анемия

i.v.Ig продуктите може да съдържат кръвно групови антитела, които могат да действат като хемолизини и да предизвика покриване на еритроцитите с имуноглобулин *in vivo*, което причинява положителна директна антиглобулинова реакция (тест на Coombs) и рядко хемолиза. След терапия с i.v.Ig може да се развие хемолитична анемия, поради повишено секвестриране на еритроцитите. Производственият процес на Privilgen включва етап на имуоафинитетна хроматография (IAC), който специфично намалява антителата на кръвна група А и В (изоаглутиназини А и В). Клиничните данни с Privilgen, произведен с IAC етап, показват статистически значимо намаляване на хемолитичната анемия (вж. точка 4.8 и точка 5).

Има изолирани случаи на свързана с хемолиза бъбречна дисфункция/бъбречна недостатъчност или дисеминирана интраваскуларна коагулация и смърт.

Следните рискови фактори са свързани с развитието на хемолиза: високи дози, независимо дали като еднократно приложение или на няколко пъти в рамките на няколко дни; кръвна група различна от 0; подлежащо възпалително състояние. Препоръчва се повишено внимание, тъй като това явление се съобщава често при пациенти с кръвна група различна от 0, които получават високи дози по показания, различни от СПИ. Редки са съобщенията за хемолиза при пациенти, на които се прилага заместителна терапия за СПИ.

Пациентите, на които се прилага i.v.Ig, трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на хемолиза. Ако по време на или след инфузия на i.v.Ig се развият признаци и /или симптоми на хемолиза, лекуващият лекар трябва да обмисли прекратяване на лечението с i.v.Ig (вж. също точка 4.8).

#### Синдром на асептичен менингит (САМ)

За синдрома на асептичния менингит се съобщава, че се развива във връзка с лечение с i.v.Ig. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с i.v.Ig.

Изследванията на цереброспинална течност често са положителни с плеоцитоза до няколко хиляди клетки на  $\text{mm}^3$ , обикновено от гранулоцитния ред, и повишени нива на белтъците до няколко стотин  $\text{mg/dl}$ .

САМ може да се проявява по-често във връзка с лечение с i.v.Ig във високи дози (2 g/kg ТТ).

Пациентите, проявяващи такива признаци и симптоми, трябва да преминат задълбочен неврологичен преглед, включително изследвания на цереброспиналната течност, за да се изключат други причини за менингит.

Преустановяването на лечението с i.v.Ig е довело до ремисия на САМ в рамките на няколко дни без последствия.

#### Тромбоемболия

Съществуват клинични данни за връзка между приложението на i.v.Ig и тромбоемболични събития като инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инциденти (включително инсулт), белодробна емболия и тромбози на дълбоките вени, за които се предполага, че са свързани с относителното повишаване на вискозитета на кръвта, дължащо се на голямото натрупване на имуноглобулин при рискови пациенти. Необходимо е повишено внимание при назначаване и вливане на i.v.Ig при пациенти със затлъстяване и при пациенти с налични рискови фактори за тромботични събития (като напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдово заболяване или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени нарушения, дължащи се на тромбофилия, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, пациенти с тежка хиповолемия, пациенти със заболявания, които повишават вискозитета на кръвта).

При пациенти с риск за тромбоемболични нежелани реакции, i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат с най-ниските приложими скорости на инфузия и доза въз основа на клинична преценка.

#### Остра бъбречна недостатъчност

Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти на лечение с i.v.Ig. В повечето случаи са идентифицирани рискови фактори като: съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, наднормено тегло, едновременно приемане на нефротоксични лекарствени продукти и възраст над 65 години.

Бъбречните параметри трябва да бъдат оценени преди инфузията на i.v.Ig, особено при пациенти, за които се преценява, че имат потенциално повишен риск от развитие на остра бъбречна недостатъчност, и да продължат да се оценяват на подходящи интервали.

В случай на бъбречно увреждане трябва да се обмисли спиране на i.v.Ig. Въпреки че съобщенията за бъбречна дисфункция и остра бъбречна недостатъчност се свързват с приложението на много от разрешените за употреба i.v.Ig продукти, съдържащи различни помощни вещества като захароза, глюкоза и малтоза, тези, които съдържат като стабилизатор захароза, са причина за по-големия дял от общия брой случаи. При рискови пациенти може да се обмисли приложението на i.v.Ig продукти, които не съдържат захароза. Privigen не съдържа захароза, малтоза или глюкоза.

При пациенти с риск за остра бъбречна недостатъчност i.v.Ig продуктите трябва да се прилагат при минимална скорост на инфузия и в минималната възможна доза въз основа на клинична преценка.

#### Свързано с трансфузията остро белодробно увреждане (СТОБУ)

Докладвани са някои случаи на остър некардиогенен белодробен оток [свързано с трансфузията остро белодробно увреждане (СТОБУ)] при пациенти, получаващи i.v.Ig. СТОБУ се характеризира с тежка хипоксия, диспнея, тахипнея, цианоза, повишена температура и хипотония. Симптомите на СТОБУ обикновено се развиват по време или в рамките на 6 часа след трансфузията, често в рамките на 1-2 часа.

Поради това, получателите на i.v.Ig трябва да бъдат наблюдавани инфузията на и i.v.Ig трябва незабавно да бъде спряна в случай на белодробни нежелани реакции. TRALI е потенциално животозастрашаващо състояние, което изисква незабавно лечение в интензивно отделение.

#### Повлияване на резултатите от серологични изследвания

След инжектиране на имуноглобулин преходното увеличение на различните пасивно предадени антитела в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащо положителни резултати при серологично изследване.

Пасивното предаване на антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В и D, може да повлияе резултатите от някои серологични тестове за еритроцитни антитела, например директния антиглобулинов тест (direct antiglobulin test - DAT, директен тест на Coombs).

#### Трансмисивни причинители

Plvigen е произведен от човешка плазма. Стандартните мерки за предпазване от инфекции в резултат от използване на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните дарения и сборната плазма за специфични маркери на инфекция и включването в производствения процес на ефективни стъпки за инактивиране/премахване на вирусите. Въпреки това, при прилагането на получени от човешка кръв или плазма лекарствени продукти не може напълно да се изключи възможността за предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася и за непознати или наскоро появили се вируси и други патогени.

Приема се, че приложените мерки са ефективни по отношение на вирусите с обвивка като вируса на човешкия имунен дефицит (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV), и за вирусите без обвивка като вируса на хепатит А (HAV) и парвовирус В19.

Съществува насърчителен клиничен опит по отношение на липсата на предаване на хепатит А или парвовирус В19 с имуноглобулини и също така се приема, че съдържанието на антитела има важно значение за вирусната безопасност.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 2,3 mg натрий на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,12% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

#### Педиатрична популация

Въпреки че има ограничени данни, се очаква същите предупреждения, предпазни мерки и рискови фактори да се отнасят и за педиатричната популация. От съобщения, получени след получаване на разрешение за употреба, се вижда, че показанията за прилагане на високи дози i.v.Ig при деца, особено с болест на Kawasaki, са свързани с по-голяма честота на съобщения за хемолитични реакции в сравнение с другите показания за прилагане на i.v.Ig при деца.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Живи атеноиранни вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулин може да намали ефикасността на живи атеноиранни вирусни ваксини като тези срещу морбили, рубеола, заушка, и варицела за период от минимум 6 седмици



до 3 месеца. След прилагането на този лекарствен продукт трябва да има интервал от 3 месеца преди ваксиниране с живи атенюирани вирусни ваксини. В случая с морбили това намаляване на ефикасността може да трае до 1 година. По тази причина при пациентите, получаващи ваксина за морбили, трябва да се провери статуса на антителата.

Бримкови диуретици

Избягване на съпътстващата употреба на бримкови диуретици.

Педиатрична популация

Въпреки че има ограничени данни, очаква се, че при педиатричната популация могат да възникнат същите взаимодействия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт за приложение при бременни жени не е установена в контролирани клинични проучвания и следователно той трябва да се прилага с повишено внимание при бременни жени и майки кърмачки. Установено е, че i.v.Ig преминават през плацентата, в по-висока степен през третия триместър. Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не трябва да се очакват вредни въздействия върху хода на бременността или върху фетуса и новороденото.

Експериментални проучвания на помощното вещество L-пролин, проведени при животни, не показват пряка или непряка токсичност, влияеща върху бременността, ембрионалното или феталното развитие.

Кърмене

Имуноглобулините се екскретират в кърмата и могат да допринесат за предпазването на новороденото от патогени, които навлизат през лигавиците.

Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини подсказва, че не трябва да се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Privigen може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини, напр. може да се появи замаяност (вж. точка 4.8). Пациентите, които получават нежелани реакции по време на лечение трябва да изчакат отзвучаването им преди да шофират или да работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Нежелани реакции като втрисане, главоболие, замаяност, повишена температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста понякога могат да се наблюдават във връзка с интравенозното приложение на човешки имуноглобулини.

Рядко нормалните човешки имуноглобулини могат да причинят внезапно спадане на кръвното налягане и в отделни случаи – анафилактичен шок, дори когато пациентът не е проявил признаци на свръхчувствителност при предишно приложение.

Наблюдавани са случаи на обратим асептичен менингит и редки случаи на преходни кожни реакции (включително кожен лупус еритематозус — с неизвестна честота) при прилагане на нормален човешки имуноглобулин.

Наблюдавани са реакции на обратима хемолиза при пациенти, особено при тези с кръвни групи А, В и АВ при имуномодулиращо лечение. Рядко може да се развие хемолитична анемия, която налага трансфузия, след лечение с i.v.Ig (вж. точка 4.4).

Наблюдавани са увеличение на серумното ниво на креатинина и/или остра бъбречна недостатъчност.

Много рядко: Свързано с трансфузията остро белодробно увреждане (СТОБУ) и тромбоемболични реакции като миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, белодробна емболия и тромбози на дълбоките вени.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Проведени са седем клинични проучвания с Priviligen, които включват пациенти с СПИ, ПИТ и ХВДП. В пилотното проучване с СПИ 80 пациенти са включени и лекувани с Priviligen. От тях 72-ма са завършили лечение с продължителност 12 месеца. В продължението на проучването с СПИ 55 пациенти са включени и лекувани с Priviligen. Друго клинично проучване в Япония е включвало 11 пациенти с СПИ. Две проучвания с ПИТ е направено с 57 пациенти. Две проучвания с ХВДП обхващат съответно 28 и 207 пациенти.

Повечето нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани в седемте клинични проучвания, са леки до умерени.

В следващата таблица е представен преглед на НЛР, наблюдавани в седемте клинични проучвания, категоризирани съгласно системно-органната класификация (СОК и предпочитан термин за ниво) по MedDRA и честотата.

Честотите са оценени съгласно следните конвенции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Спонтанните НЛР след получаване на разрешение за употреба са категоризирани с неизвестна честота.

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени с намаляваща честота.

Системно-органи класове (СОК) по MedRA	Нежелана реакция	Честота на пациент	Честота на инфузия
Инфекции и инфестации	Асептичен менингит	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, хемолiza (включително хемолитична анемия) левкопения,	Чести	Нечести
	Анизоцитоза (включително микроцистоза)	Нечести	Нечести
	Тромбоцитоза		Редки
	Намален брой неутрофили	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свърхчувствителност	Чести	Нечести
	Анафилактичен шок	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие (включително синусно главоболие, мигрена, дискомфорт в главата, тензионно	Много чести	Много чести
	Замаяност (включително световъртеж)		
	Сомнолентност	Нечести	Нечести
	Тремор		Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации, тахикардия	Нечести	Редки
Съдови нарушения	Хипертония, зачервяване (включително горещи вълни, хиперемия)	Чести	Нечести
	Хипотония		Редки

Системно-органични класове (СОК) по MedRA	Нежелана реакция	Честота на пациент	Честота на инфузия
	Тромбоемболични събития, васкулит (включително периферни съдови нарушения)	Нечести	Редки
	Свързано с трансфузията остро белодробно увреждане	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея (включително болка в областта на гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, болезнено дишане)	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, диария	Чести	Чести
	Болки в корема		Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Хипербилирубинемия	Чести	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нарушения на кожата (включително обрив, пруритус, уртикария, макулопапулозен обрив, еритема, ексфолиация на кожата)	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия (включително мускулни спазми, скованост на скелетните мускули, мускулно-скелетна болка)	Чести	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия, увеличаване на креатинина в кръвта	Нечести	Редки
	Остра бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка (включително болка в гърба, болка в крайниците, артралгия, болка във врата, лицева болка), пирексия (включително втрисане), , грипоподобно заболяване (включително назофарингит, фаринго-ларингеална болка, отофарингеални мехури, стягане в гърлото)	Много чести	Чести
	Умора	Чести	Чести
	Астения, (включително мускулна слабост)		Нечести
	Болка на мястото на инжектиране (включително дискомфорт на мястото на инфузия)	Нечести	Редки
Изследвания	Намален хемоглобин (включително намален брой на червените кръвни клетки, намален хематокрит) Положителен (директен) тест на Coombs, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспаргатаминотрансфераза,	Чести	Нечести

Системно-органични класове (СОК) по MedRA	Нежелана реакция	Честота на пациент	Честота на инфузия
	повишена кръвна лактатдехидрогеназа		

<sup>β</sup> Честотата е изчислена въз основа на проучвания, завършени преди прилагането на етапа на редукция на изоаглутинин чрез имуноафинитетна хроматография (IAC) в производството на Prīvigen. В постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): „Употреба на Prīvigen и хемолитична анемия при възрастни и деца и профил на безопасност на Prīvigen при деца с ХВДП - Наблюдателно кохортно проучване, базирано в болница в САЩ“, оценяващо данни на 7 759 пациенти, които са получили Prīvigen, идентифициращо 4 случая на хемолитична анемия след IAC, сравнено с 9 439 пациенти, които са получили Prīvigen, идентифициращо 47 случая на хемолитична анемия преди IAC (изходно ниво), демонстрирано е статистически значимо намаляване с 89% на общия процент на вероятна хемолитична анемия въз основа на съотношението на честота от 0,11 коригирано за амбулаторни условия, възраст, пол, доза Prīvigen и индикация за употреба на Prīvigen (едностранна p-стойност <0,01). Вероятните случаи на хемолитична анемия са дефинирани чрез болничен код за изписване, специфичен за хемолитична анемия съгласно Международната класификация на болестите (ICD) -9 или ICD-10. Възможните случаи на хемолитична анемия се състояли от неуточнена трансфузионна реакция, идентифицирана чрез кодове за изписване от ICD-9 или ICD-10 или чрез преглед на описанията на болничните такси във времева асоциация с хаптоглобин, директен антиглобулинов тест или индиректен антиглобулин, извършени при справянето с хемолитична анемия.

За информация във връзка с безопасността по отношение на трансмисивни агенти и допълнителна информация относно рисковите фактори, моля вижте точка 4.4.

#### Педиатрична популация

В клинични проучвания с Prīvigen при педиатрични пациенти честотата, естеството и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца и възрастни не са се различавали.

От съобщения след получаване на разрешение за употреба се вижда, че дялът на случаите на хемолита, във всички съобщени случаи при деца, е малко по-висок от този при възрастни. Моля вижте точка 4.4 за подробности относно рисковите фактори и препоръки за проследяване.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до прекомерна задръжка на течности и хипервискозитет, особено при пациенти с повишен риск, в това число пациенти в старческа възраст или пациенти със сърдечно или бъбречно увреждане.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за интраваскуларно приложение, АТС код: J06BA02.

Нормалният човешки имуноглобулин съдържа основно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър от антитела срещу инфекциозни агенти.

Нормалният човешки имуноглобулин съдържа IgG антителата, налични в нормалната популация. Обикновено се приготвя от сборна плазма от не по-малко от 1 000 дарители. Разпределението на подкласовете на имуноглобулин G в него е строго пропорционално на това в нативната човешка плазма. Подходящи дози от този лекарствен продукт могат да възстановят абнормно ниските нива на имуноглобулин G до нормалните стойности, подпомагайки по този начин справянето с инфекции.

Механизмът на действие при показания, различни от заместителна терапия, не е напълно изяснен, но включва имуномодулаторни ефекти.

Безопасността и ефикасността на Prīvigen са проучени в 7 проспективни, отворени, многоцентрови проучвания с по едно рамо, проведени в Европа (проучвания при ПИТ, СПИ и ХВДП), Япония (проучвания СПИ и ХВДП) и в САЩ (проучвания при СПИ и ХВДП).

### СПИ

Основното проучване при СПИ включва общо 80 пациенти на възраст между 3 и 69 години. 19 деца (от 3 до 11 години), 12 юноши (от 12 до 16 години) и 49 възрастни са били лекувани с Prīvigen в продължение на 12 месеца. Приложени са 1038 инфузии, 272 (при 16 пациенти) в 3-седмичната схема и 766 (при 64 пациенти) в 4-седмичната схема. Средните дози, прилагани в 3-седмичната и 4-седмичната схема на лечение са били почти еднакви (428,3 и 440,6 mg IgG/kg ТТ). Продължението на проучването при СПИ включва общо 55 пациенти на възраст между 4 и 81 години. 13 деца (от 3 до 11 години), 8 юноши (от 12 до 15 години) и 34 възрастни са били лекувани с Prīvigen в продължение на 29 месеца. Приложени са 771 инфузии и медианата на прилаганата доза е била 492,3 mg IgG/kg ТТ.

### ПИТ

В основното проучване при ПИТ, общо 57 пациенти на възраст между 15 и 69 години са били лекувани с 2 инфузии Prīvigen за общо 114 инфузии. При всички пациенти стриктно се е спазвала дозата по схема от 1 g/kg телесно тегло на инфузия (средно 2 g IgG/kg телесно тегло).

Във второто проучване при ПИТ, 57 пациенти с ПИТ (изходно ниво на броя на тромбоцитите  $\leq 30 \times 10^9/l$ ) на възраст между 18 и 65 години са лекувани с Prīvigen от 1 g/kg ТТ. На 3-тия ден пациентите можели да получат втора доза от 1 g/kg ТТ, за пациентите, чийто брой на тромбоцитите е  $< 50 \times 10^9/l$  на 3-тия ден, тази втора доза е задължителна. Общо, при 42 участници (74%) броя на тромбоцитите е увеличен поне веднъж до  $\geq 50 \times 10^9/l$  в рамките на 6 дни след първата инфузия, което е добре в очаквания диапазон. Втората доза при участниците, чийто брой на тромбоцитите е  $\geq 50 \times 10^9/l$  след първата инфузия, осигурява съответна допълнителна полза в рамките на по-високо и по-продължително увеличение на броя на тромбоцитите в сравнение с еднократната доза. При участници, чийто брой на тромбоцитите е  $< 50 \times 10^9/l$  след първата доза, 30% показват тромбоцитен отговор от  $\geq 50 \times 10^9/l$  след задължителната втора доза.

### ХВДП

При първото проучване ХВДП, едно проспективно многоцентрово открито проучване (Въздействие на Prīvigen върху мобилност и автономия - проучване PRIMA), 28 пациента (13 случая, които в миналото са получавали i.v.Ig и 15 случая, които не са получавали) са били лекувани с натоварваща доза Prīvigen от 2g/kg ТТ, приложена в продължение на 2-5 дни, последвана от 6 поддържащи дози от 1g/kg ТТ в продължение на 1-2 дни на всеки три седмици. Преди да се започне лечение с Prīvigen, при пациентите с предходно лечение, е спряно приложението на i.v.Ig до настъпване на потвърдено влошаване. Наблюдавано е клинично значимо подобрене от поне 1 точка по коригираната 10-точкова скала INCAT (Причина за възпалителна невропатия и лечение) в 25-та седмица от лечението в сравнение с изходното ниво при 17 от 28 пациенти. Оценката на отговора по INCAT при пациентите с отговор е била 60,7% (95% доверителен интервал [42,41, 76,4]). При 9 пациенти има отговор след прилагане на началната доза до седмица 4, а при 16 пациенти – до седмица 10.

Мускулната сила, измерена чрез индекса MRC (Съвет за медицински изследвания), се подобрява при всички пациенти с 6,9 пункта (95% доверителен интервал [4,11, 9,75], при лекувани в

миналото пациенти – с 6,1 пункта (95% доверителен интервал [2,72, 9,44]) и при нелекувани пациенти- със 7,7 пункта (95% доверителен интервал [2,89, 12,44]). Честотата на отговор по MRC, повишение с поне 3 пункта, е била 84,8% което е сходно при лекуваните в миналото (81,5% [58,95, 100,00]) и нелекуваните (86,7% [69,46, 100,00]) пациенти.

При пациенти с липса на отговор според INCAT, мускулната сила се е повишила с 5,5 пункта (95% доверителен интервал [0,6, 10,2]) в сравнение с тези, които имат отговор според INCAT (7,4 пункта (95% доверителен интервал [4,0, 11,7])

При второто проспективно, многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване (Полиневропатия и лечение с Hizentra, изпитване PATH), 207 участници с ХВДП са лекувани с Privigen във фазата на проучването преди рандомизиране . Участниците, всички с предварително лечение с IVIg поне 8 седмици и зависими от лечението с IVIg, потвърдено от клинично доказано влошение по време на фаза на отнемане на IVIg с продължителност до 12 седмици, са получили натоварваща доза Privigen 2g/kg телесно тегло, последвана от до 4 поддържащи дози Privigen 1 g/kg телесно тегло на всеки 3 седмици до 13 седмици.

След клинично влошаване по време на отнемане на IVIg , клиничното подобрене на ХВДП се определя главно чрез намаляване на  $\geq 1$  точка при коригирания INCAT скор. Допълнителните мерки за подобрене на ХВДП са увеличение на резултата от R-ODS (цялостна скала за инвалидност, разработена от Rasch), скор  $\geq 4$  точки, средно увеличение на силата на захвата с  $\geq 8$  kPa или увеличение на сумата от MRC  $\geq 3$  точки. Като цяло, 91% от участниците (188 пациенти) показват подобрене най-малко на един от критериите по-горе до седмица 13.

Чрез коригирания INCAT скор, степента на отговор през седмица 13 е 72,9% (151/207 пациента), като 149 от пациентите са реагирали вече до седмица 10. Общо 43 от 207 пациенти постигат подобър статус на ХВДП, оценен чрез коригирания INCAT скор, в сравнение със статута им на ХВДП в момента на включване в проучването.

Средното подобрене в края на периода на лечение спрямо референтното посещение е 1,4 точки в PRIMA (1,8 точки при предварително лекуваните с IVIg участници) и 1,2 точки в проучването PATH.

В PRIMA процентът на респондерите по общ скор, съгласно Съвета за медицински изследвания (Medical Research Council, MRC) (определен като увеличение с  $\geq 3$  точки) е 85% (87% при нелекувани с IVIg и 82% при предварително лекувани с IVIg) и 57% в PATH. Общата медиана на времето до първия отговор по сумарен скор, съгласно MRC в PRIMA е 6 седмици (6 седмици при IVIg нетретирани и 3 седмици при предварително третирани с IVIg) и 9,3 седмици в PATH. Сумарният скор съгласно MRC в PRIMA се подобрява с 6,9 точки (7,7 точки за нелекувани IVIg и 6,1 точки за IVIg предварително третирани) и с 3,6 точки в PATH.

Силата на захвата на доминиращата ръка се подобрява с 14,1 kPa (17,0 kPa при нелекувани с IVIg и 10,8 kPa при предварително лекувани с IVIg пациенти) в проучването PRIMA, докато в PATH силата на захвата на доминиращата ръка се подобрява с 12,2 kPa. За недоминиращата ръка подобни резултати са наблюдавани и при двете проучвания, PRIMA и PATH.

Профилът на ефикасност и безопасност в проучванията PRIMA и PATH при пациенти с ХВДП е като цяло сравним.

#### Постмаркетингово проучване за безопасност (PASS)

В наблюдателно кохортно постмаркетингово проучване за безопасност (PASS), проведено от 1 януари 2008 г. до 30 април 2019 г, рискът от хемолитична анемия след лечение с Privigen е оценен при пациенти с различни имунологични заболявания. Рискът от хемолитична анемия е оценен преди (изходно ниво) и след прилагането на мярка за свеждане на риска до минимум, въвеждането на етап с имуноафинитетна хроматография (IAC) в производствения процес на Privigen.

Вероятните случаи на хемолитична анемия са дефинирани чрез болничен код за изписване, специфичен за хемолитична анемия съгласно ICD -9 или ICD-10. (Възможните случаи на хемолитична анемия се състояли от неуточнена трансфузионна реакция, идентифицирана чрез кодове за изписване от ICD-9 или ICD-10 или чрез преглед на описанията на болничните такси във

времева асоциация с хаптоглобин, директен антиглобулинов тест или индиректен антиглобулин, извършени при справянето с хемолитична анемия.)

Наблюдавано е статистически значимо намаляване с 89 % на общия процент на вероятна хемолитична анемия (въз основа на съотношението на честота от 0,11 коригирано за амбулаторни условия, възраст, пол, доза Priviligen и индикация за употреба на Priviligen (едностранна р-стойност <0,01) след въвеждане на етап IAC в сравнение с изходното ниво.

	Базово ниво	IAC
Период <sup>ф</sup>	1 януари 2008-31 декември 2012	1. october 2016-30. april 2019
Средни анти-А титри <sup>£</sup>	1:32	1:8
Средни анти-В титри <sup>£</sup>	1:16	1:4
Вероятни случаи на хемолитична анемия <sup>α</sup>	47	4
Брой пациенти (n)	n=9439	n=7759
Необработена честота на вероятна хемолитична анемия <sup>α</sup> на 10 000 пациент-дни в риск	0.74 95% ДИ <sup>&amp;</sup> : 0.54-0.98	0.08 95% ДИ: 0.02-0.20
Намаляване на честотата на вероятна хемолитична анемия <sup>α</sup> спрямо изходното ниво	-	89%
Коригирано <sup>□</sup> съотношение на честотата на хемолитична анемия спрямо изходното ниво	-	0.11 95% ДИ: 0.04-0.31, едностранна р-стойност: <0.01

<sup>ф</sup> Изключването на донори на човешка кръвна плазма с високи титри на анти-А, извършено между 1 октомври 2013 г. и 31 декември 2015 г. като първоначална мярка за минимизиране на риска от хемолитична анемия показва 38% намаление на вероятната честота на хемолитична анемия спрямо изходното ниво и впоследствие е заменено от стъпката IAC в производствения процес на Priviligen, както е посочено по-горе.

<sup>£</sup> Средни титри на изоаглутинин, измерени чрез метод на директно тестване съгласно Ph.Eur

<sup>α</sup> Вероятен случай на хемолитична анемия: дефиниран чрез код за изписване от болница по ICD-9 или ICD-10, специфичен за хемолитична анемия, и появата през времевия интервал от първата инфузия до 30 дни след последната инфузия, ако е била приложена > 1 инфузия с Priviligen

<sup>&</sup> Доверителен интервал

<sup>□</sup> Коригирано за: амбулаторни условия, възраст, пол, доза Priviligen и индикация за употреба на Priviligen

Намаляването на честота на вероятна хемолитична анемия след прилагане на IAC спрямо изходното ниво е особено изразено при пациенти, лекувани с дози Priviligen  $\geq 0,75$  g/kg ТТ.

В допълнение 28 педиатрични пациенти с ХВДП на възраст под 18 години са идентифицирани през целия период на изпитване от 1 януари 2008 г. до 30 април 2019 г. Никой от педиатричните пациенти с ХВДП, получили общо 486 приема Priviligen, не е получил хемолитична анемия, САМ, остра бъбречна недостатъчност, тежка анафилактична реакция или тромбоемболично събитие. Двама пациенти са имали умерена анафилактична реакция, което се равнява на 0,4% от всички приложения на Priviligen.

#### Педиатрична популация

Не са наблюдавани различия във фармакодинамичните свойства и в профила на безопасност между възрастните и педиатричните пациенти в проучванията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След интравенозно приложение нормалният човешки имуноглобулин показва пълна и незабавна бионаличност в кръвообращението на реципиента.

#### Разпределение

Сравнително бързо се разпределя между плазмата и екстраваскуларната течност, след приблизително 3-5 дни се достига равновесието между интра- и екстраваскуларния компартмент.

#### Елиминиране

IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикуло-ендотелната система. Възможно е времето на полуживот да варира при различните пациенти. Фармакокинетичните параметри на Prīvigen са определени в клинично проучване върху пациенти с СПИ (вж. точка 5.1). 25 пациенти (на възраст 13-69 години) са участвали във фармакокинетичното проучване. В това проучване медианата на полуживот на Prīvigen при пациенти с СПИ е 36,6 дни. При продължаване на това проучване 13 пациенти с СПИ (на възраст между 3-65 години) са участвали във ФК подпроучване. Резултатите от това проучване са показали, че медианата на полуживот на Prīvigen е 31,1 дни (вж. таблицата по-долу).

#### **Фармакокинетични параметри на Prīvigen при пациенти с СПИ**

Параметър	Основно проучване (N= 25) ZLB03_002CR Медиана (интервал)	Продължение на проучването (N=13) ZLB05_006CR Медиана (интервал)
C <sub>max</sub> (пиково ниво, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C <sub>min</sub> (най-ниско ниво, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-седмична схема) 9,4 (7,3-13,2) (4-седмична схема)
t <sub>1/2</sub> (дни)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C<sub>max</sub>, максимална серумна концентрация; C<sub>min</sub>, най-ниско ниво (минимално ниво) на серумната концентрация; t<sub>1/2</sub>, елиминационен полуживот

#### Педиатрична популация

Не са наблюдавани различия във фармакокинетичните свойства между възрастните и педиатричните пациенти с СПИ в проучванията. Няма данни за фармакокинетичните свойства при педиатрични пациенти с ХВДПНП.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Имуноглобулините са естествена съставка на човешкото тяло. L-пролинът е физиологична, не-есенциална аминокиселина.

Безопасността на Prīvigen е проучена в няколко предклинични проучвания, като особено внимание е обърнато на помощното вещество L-пролин. Някои публикувани проучвания, отнасящи се до хиперпролинемията, са показали, че в дългосрочен план високите дози L-пролин оказват въздействие върху развитието на главния мозък при много млади плъхове. Но в проучвания, при които дозировката е била подбрана така, че да съответства на клиничните показания за Prīvigen, не са наблюдавани ефекти върху развитието на главния мозък. Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на фармакологични изпитвания за безопасност и токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-пролин  
Вода за инжекции



Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)  
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

## **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, разредители или разтворители, с изключение на посочените в точка 6.6.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

### Стабилност след първо отваряне:

След като флаконът се пробие, съдържанието му трябва да се използва веднага. Понеже разтворът не съдържа консервант, Priviligen трябва да се инфузира незабавно.

### Стабилност след разреждане:

Ако продуктът е разреден до по-ниски концентрации (вж. точка 6.6), се препоръчва незабавна употреба след разреждането. Доказано е, че приготвеният за употреба продукт Priviligen, след разреждане с 5% разтвор на глюкоза до крайна концентрация 50 mg/ml (5%), е стабилен в продължение на 10 дни при температура от 30°C; обаче въпросът за микробно замърсяване не е проучен.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25 °C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт и след разреждане вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

25 ml разтвор във флакон за еднократна употреба (стъкло тип I), със запушалка (от еластомер), капачка (алуминиева обкатка), отчупващ се диск (пластмасов), етикет с вградена окачалка.

50 или 100 ml разтвор във флакон за еднократна употреба (стъкло тип I или II), със запушалка (от еластомер), капачка (алуминиева обкатка), отчупващ се диск (пластмасов), етикет с вградена окачалка.

200 или 400 ml разтвор във флакон за еднократна употреба (стъкло тип II), със запушалка (от еластомер), капачка (алуминиева обкатка), отчупващ се диск (пластмасов), етикет с вградена окачалка.

Опаковки:

1 флакон. (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml или 40 g/400 ml),  
3 флакона (10 g/100 ml или 20 g/200 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Priviligen се доставя като готов за употреба разтвор във флакони за еднократна употреба. Преди употреба продуктът трябва да достигне стайна температура (25 C). За прилагането на Priviligen трябва да се използва система с вентил. Промиването на инфузионната система с физиологичен разтвор или с 5% глюкозен разтвор е разрешено. Пробождайте запушалката винаги в центъра, в означената област.

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесцентен и безцветен или леко жълт. Не трябва да се използват разтвори, които са мътни или имат видими частици.

Ако е необходимо разреждане, препоръчва се да се използва 5% разтвор на глюкоза. За получаването на разтвор на имуноглобулин с крайна концентрация 50 mg/ml (5%) Privigen 100 mg/ml (10%) трябва да се разрези с равен обем на 5% глюкозен разтвор. При разреждането на Privigen трябва стриктно да се спазва асептична техника на приготвяне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 април 2008 г.  
Дата на последно подновяване: 28 ноември 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологичното(ните) активно(и) вещество(а)

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22  
Швейцария

или

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

• **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични Актуализирани Доклади за Безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**План за Управление на Риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Privigen 100 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки имуноглобулин, нормален (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml съдържа:  
Човешки имуноглобулин, нормален 100 mg  
Чистота на IgG .....  $\geq 98 \%$   
IgA .....  $\leq 25$  микрограма

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Ще бъде отпечатано в горния десен ъгъл на лицето на кутията, за да обозначава общото съдържание и обема на опаковката

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-пролин, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор (10%)

Съдържа 1 флакон.

Съдържа 3 флакона.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °С.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Притежател на разрешението за употреба:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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 (опаковка с 3 флакона)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (опаковка с 3 флакона)

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникалния идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Privigen 100 mg/ml инфузионен разтвор  
Човешки имуноглобулин, нормален (i.v.Ig)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml съдържа:  
Човешки имуноглобулин, нормален 100 mg, чистота на IgG  $\geq$  98 %, IgA  $\leq$  25 микрограма.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Ще бъде отпечатано в горния десен ъгъл на етикета, за да обозначава общото съдържание и обема на опаковката

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-пролин, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор (10%).

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25 °С. Да не се замразява.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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 (опаковка с 3 флакона)  
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (опаковка с 3 флакона)  
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Privigen 100 mg/ml (10 %) инфузионен разтвор

Човешки имуноглобулин, нормален (i.v.Ig)  
(Human normal immunoglobulin (IVIg))

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицински специалист.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицински специалист. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Privigen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Privigen
3. Как да използвате Privigen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Privigen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Privigen и за какво се използва

##### Какво представлява Privigen

Privigen принадлежи към класа лекарства, наречени нормални човешки имуноглобулини. Имуноглобулините се наричат още антитела и представляват белтъци в кръвта, които помагат на организма Ви да се бори с инфекциите.

##### Как действа Privigen

Privigen съдържа имуноглобулини, които са получени от кръвта на здрави хора. Лекарството действа точно по същия начин, както естествените имуноглобулини в кръвта на здравите хора.

##### За какво се използва Privigen

Privigen се използва за лечението на възрастни и деца (0-18 години) в следните случаи:

- A) За повишаване на абнормно ниските нива на имуноглобулини в кръвта Ви до нормалните стойности (заместителна терапия):
1. Пациенти, които са родени с намалена способност или неспособни да произвеждат имуноглобулини (първичен имунодефицит (СПИ)).
  2. Пациенти с придобит имунодефицит (ПИД), страдащи от тежки или рецидивиращи инфекции, неефективно антимикробно лечение и или доказана специфична недостатъчност на антитела, или серумно ниво на IgG <4 g/l.
- B) За лечение на определени възпалителни състояния (имуномодулация). Те се разделят на 5 групи:
1. Пациенти, които нямат достатъчно тромбоцити (първична имунна тромбоцитопения (ПИТ)) и които са с повишен риск от кървене или на които предстои хирургична операция в близко време.

2. Пациенти със синдром на Гилен-Баре. Това представлява остро заболяване, което се характеризира с възпаление на периферните нерви, причиняващо тежка мускулна слабост основно на краката и горните крайници.
3. Пациенти с болест на Кавасаки. Това е остро заболяване, засягащо основно малки деца. Характеризира се с възпаление на кръвоносните съдове в цялото тяло.
4. Пациенти с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП). Това е хронично заболяване, характеризиращо се с възпаление на периферните нерви, водещо до мускулна слабост и/или изтръпване, основно в краката и горните крайници.
5. Пациенти с мултифокална моторна невропатия (ММН). Това е бавно прогресиращо заболяване на двигателните нерви със слабост в ръцете и краката.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Priviligen

- ➔ Прочетете внимателно този раздел. Изложената тук информация трябва да се вземе предвид от Вас и Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Priviligen.

### НЕ приемайте Priviligen

- ако сте алергични към човешки имуноглобулини или към пролин.
- ако в кръвта Ви са се развили антитела срещу имуноглобулини тип IgA.
- ако страдате от хиперпролинемия тип I или II (генетичен дефект, водещ до високи нива на аминокиселината пролин в кръвта. Това е едно изключително рядко нарушение. В целия свят са известни само няколко семейства с това заболяване.

### Предупреждения и предпазни мерки

#### Кои обстоятелства повишават риска за проява на нежелани реакции?

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист преди започване на лечението, ако някое от изброените обстоятелства се отнася до Вас:
- Получавате това лекарство във високи дози за един ден или за няколко дни и имате кръвна група А, В или АВ и/или имате някакво възпалително заболяване. При такива обстоятелства често се съобщава за повишаване на риска от разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) от имуноглобулини.
  - Имате наднормено тегло, в старческа възраст сте, имате диабет, продължително време сте били на легло, имате високо кръвно налягане, имате намален обем на кръвта (хиповолемия), имате проблеми с кръвоносните съдове (съдови заболявания), имате повишена склонност към съсирване на кръвта (тромбофилия или тромботични инциденти) или имате заболяване или състояние, водещо до сгъстяване на кръвта (хипервискозитет на кръвта). При тези обстоятелства, макар и много рядко, имуноглобулините могат да повишат риска за сърдечен инфаркт, инсулт, поява на съсиреци в белите дробове (белодробна емболия) или запушване на кръвоносни съдове в краката.
  - Имате диабет. Въпреки че Priviligen не съдържа захар, той може да бъде разреден със специален захарен разтвор (5% глюкоза), който може да повлияе върху нивото на Вашата кръвна захар.
  - Имате или в миналото сте имали проблеми с бъбреците или приемате лекарствени продукти, които могат да увредят бъбреците Ви (нефротоксични лекарствени продукти). При тези обстоятелства, макар и много рядко, имуноглобулините могат да повишат риска за тежко рязко отпадане на бъбречната функция (остра бъбречна недостатъчност). В изолирани случаи, които са свързани с хемолиза, е настъпила загуба на бъбречна функция с фатален изход.

#### Какво проследяване е необходимо по време на инфузията?

За Ваша лична безопасност лечението с Priviligen ще стане под наблюдението на Вашия лекар или медицински специалист. Обикновено ще бъдете наблюдавани по време на цялата инфузия и поне 20 минути след това. При определени обстоятелства могат да бъдат необходими специални предпазни мерки. Примери за такива обстоятелства са:

- Priviligen Ви се прилага с висока скорост на вливане *или*

- ако приемате Priviligen за първи път или след дълга пауза в лечението (напр. няколко месеца). В тези случаи ще бъдете внимателно наблюдавани по време на цялата инфузия и поне 1 час след това.

#### В какви случаи може да се наложи забавяне или спиране на инфузията?

- Възможно е да сте алергични (свръхчувствителни) към имуноглобулини, без да знаете за това.  
Истинските алергични реакции, обаче, са редки. Те могат да се развият, дори ако в миналото сте получавали човешки имуноглобулини и сте ги понесли добре. Това може да се случи, особено ако сте развили антитела срещу имуноглобулините от тип IgA. В тези редки случаи могат да се развият алергични реакции като рязко спадане на кръвното налягане или шок (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- В много редки случаи може да възникне свързано с трансфузията остро белодробно увреждане (СТОБУ) след получаване на имуноглобулини. Това ще доведе до натрупване на течност във въздушното пространство на белите дробове (некардиогенен белодробен едем), което не е свързано със сърцето. Ще разпознаете СТОБУ по тежките затруднения на дишането (респираторен дистрес), синкава кожа (цианоза), неестествено ниското ниво на кислород в кръвта (хипоксия), понижаване на кръвното налягане (хипотония) и повишаването на телесната температура (треска). Обикновено симптомите се появяват по време или в рамките на 6 часа след прилагане на лечението.
  - ➔ Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции по време на инфузията с Priviligen, незабавно уведомете Вашия лекар или медицински специалист. Той или тя ще вземе решение дали да намали, или да спре напълно инфузията.

#### Кръвни изследвания

- ➔ Преди всяко изследване на кръвта информирайте Вашия лекар за лечението Ви с Priviligen.

Възможно е резултатите от някои кръвни изследвания (серологични тестове) да бъдат повлияни известно време след прилагане на Priviligen.

#### Информация за безопасността по отношение на инфекции

Priviligen е получен от човешка кръвна плазма (това е течната част на кръвта).

Когато лекарствата се произвеждат от човешка кръв или плазма, се вземат определени мерки с цел да се избегне предаването на инфекции на пациентите. Те включват:

- внимателен подбор на донорите на кръв и плазма, за да се изключат тези, при които има риск да са носители на инфекции,
- изследване на всяка отделна единица дарена кръв и сборната плазма за наличие на вируси/инфекции,
- включване в процеса на обработка на кръвта или плазмата на конкретни стъпки, които да инактивират или отстранят вирусите.

Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася за всякакви непознати или новопоявяващи се вируси и други инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка като вируса на човешкия имуноен дефицит (HIV) и вирусите на хепатит В и С, както и за вирусите без обвивка на хепатит А и парвовирус В19.

Имуноглобулините не са свързани с инфекции от хепатит А или парвовирус В19, което се дължи вероятно на факта, че съдържащите се в продукта антитела срещу тези инфекции са защитни.

- Строго се препоръчва всеки път, когато Ви бъде приложена доза Priviligen, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел документирание на използваните партиди.

#### **Други лекарства и Priviligen**



- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

По време на лечение с Priviligen трябва да се избягва съпътстващата употреба на лекарства, които повишават отделянето на вода от тялото ви (бримкови диуретици). Вашият лекар ще реши, дали трябва да започвате или да продължите лечението с бримкови диуретици

#### Ваксинации

- ➔ Информирайте ваксинацията Ви лекар преди ваксинация, че сте на лечение с Priviligen.

Priviligen може да намали ефикасността на някои ваксини. Повлияват се ваксинациите с ваксини от живи атенюирани вируси като тези срещу морбили, заушка, рубеола и варицела. Подобни ваксинации трябва да се отложат за поне 3 месеца след последното прилагане на Priviligen. В случая с ваксинацията срещу морбили това повлияване може да продължи до 1 година. По тази причина лекарят, който Ви ваксинира, трябва да провери ефективността на ваксинацията срещу морбили.

#### **Бременност и кърмене**

- ➔ Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако сте бременна, планирате бременност или кърмите. Вашият лекар ще прецени дали можете да приемате Priviligen по време на бременността или докато кърмите.

Въпреки това лекарства, съдържащи антитела, са били прилагани при бременни и кърмачки. Дългосрочният опит е показал, че не трябва да се очакват вредни въздействия в хода на бременността или за новороденото.

Ако Ви се прилага Priviligen, докато кърмите, антителата ще се откриват и в кърмата. По този начин Вашето бебе също може да получи защитните антитела.

#### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е пациентите да изпитат ефекти, като замаяност или гадене по време на лечението с Priviligen, които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини. Ако това стане, не трябва да шофирате или използвате машини, докато ефектите отзвучат.

#### **Priviligen съдържа пролин**

Не трябва да го приемате, ако страдате от хиперпролинемия (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Priviligen“).

- ➔ Информирайте Вашия лекар преди започване на лечението.

#### **Priviligen съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 2,3 mg натрий на 100 ml. Това количество е еквивалентно на 0,12% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

### **3. Как да използвате Priviligen**

Priviligen е предназначен единствено за вливане във вена (интравенозна инфузия). Обикновено се прилага от Вашия лекар или медицински специалист.

Вашият лекар ще изчисли точната доза за Вас, като вземе предвид теглото Ви, специалните обстоятелства, изложени в точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ и отговора на лечението. Изчисляването на дозата за деца и млади пациенти не се различава от това за възрастни. В началото на инфузията ще получавате Priviligen с ниска скорост. Ако понасяте това добре, Вашият лекар може постепенно да увеличи скоростта на инфузията.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Priviligen**

Много малко вероятно е да настъпи предозирание, понеже Privilgen обикновено се прилага под медицинско наблюдение. Ако въпреки това получите повече от необходимата доза Privilgen, възможно е кръвта Ви да стане прекалено гъста (свръхвискозна), което може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци. Това е особено вероятно, ако сте рисков пациент, например ако сте в старческа възраст или страдате от бъбречно или сърдечно заболяване. Уведомете Вашият лекар ако е известно, че имате медицински проблеми.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Възможните нежелани реакции могат да бъдат намалени или дори избегнати, ако Privilgen се влива с бавна скорост. Такива нежелани реакции могат да се развият дори и ако в миналото сте получавали човешки имуноглобулини и сте ги понесли добре.

В редки и изолирани случаи има съобщения за следните нежелани реакции от приложението на препарати, съдържащи имуноглобулини:

- тежки реакции на свръхчувствителност, като рязко спадане на кръвното налягане или анафилактичен шок (напр. може да усетите виене на свят, замайване, прималвяване при изправяне, студени длани и стъпала, необичайно сърцебиене или болка в гърдите, или да имате замъглено виждане), дори ако не сте имали белези на свръхчувствителност при предишни вливания,
  - ➔ Незабавно информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако забележите подобни симптоми по време на инфузията с Privilgen. Той или тя ще вземе решение дали да намали или да спре напълно инфузията.
- образуване на кръвни съсиреци, които могат да бъдат пренесени с кръвообращението (тромбоемболични реакции) и евентуално да доведат напр. до миокарден инфаркт (напр. ако получите внезапна болка в гърдите или задух), инсулт, (напр. ако внезапно получите мускулна слабост, загуба на чувствителност и/или равновесие, замъгляване на съзнанието или затруднения в говора), кръвни съсиреци в артериите на белите дробове (напр. ако имате болка в гърдите, затруднено дишане или кашляте кръв, тромбоза на дълбоките вени (напр. ако имате зачервяване, усещате затопляне, болка, повишена чувствителност, или имате отоци по единия или двата крака).
- болка в гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, болезнено дишане, дължащи се на свързано с трансфузията белодробно увреждане (СТОБУ)
  - ➔ Незабавно информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако забележите някой от изброените симптоми. Всеки, който има такива симптоми трябва незабавно да бъде транспортиран до център за спешна медицинска помощ за диагностика и лечение.
- преходен неинфекциозен менингит (обратим асептичен менингит),
  - ➔ Незабавно информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако забележите схващане на врата заедно с един или повече от следните симптоми: повишена температура, гадене, повръщане, главоболие, свръхчувствителност към светлина, психични смущения.
- повишаване на нивото на креатинина в кръвта,
- протеинурия,
- остра бъбречна недостатъчност,
- преходно спадане на броя на червените кръвни клетки (обратима хемолитична анемия/хемолиза), анемия, левкопения, анизоцитоза (включително микроцитоза).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на контролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит, са представени в низходящ ред по отношение на честотата:

**Много често** (могат да се проявят при повече от 1 от 10 пациенти):

Главоболие (включително синусно главоболие, мигрена, дискомфорт в главата, главоболие от напрежение), болки (включително болки в гърба, болка в крайниците, болка в ставите и костите)

(артралгия), болка във врата, лицева болка), повишена температура (включително студени тръпки), грипоподобно заболяване (включително хрема (назофарингит), възпалено гърло, фаринго-ларингеална болка, мехури в устната кухина и гърлото (орофарингеални мехури), стягане в гърлото.

**Чести** (могат да се проявят при до 1 на 10 пациенти):

Временно понижаване на броя на червените кръвни клетки (анемия), разрушаване на червените кръвни клетки (хемолiza, включително хемолитична анемия)<sup>В</sup>, намален брой на белите кръвни клетки (левкопения), свръхчувствителност, замаяност (включително световъртеж), повишено кръвно налягане (хипертония), зачервяване (включително горещи вълни, хиперемия), хипотония (включително спад на кръвното налягане), задух (диспнея включително болка в областта на гърдите, дискомфорт в областта на гърдите, болезнено дишане), разстроен стомах (гадене), повръщане, редки изпражнения (диария), болки в стомаха, кожни нарушения (включително обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), макулопапулозен обрив, зачервяване на кожата (еритем), белене на кожата (ексфолиране на кожата), болка в мускулите (включително мускулни крампи и скованост), умора (изтощение), физическа слабост (астения), мускулна слабост. Рутинните лабораторни тестове често биха могли да установят промени в чернодробните функции (хепербилирубинемия) също както и промени в броя на кръвните клетки (напр. положителен (директен) тест на Coomb), увеличена аланинаминотрансфераза, увеличена аспаратаминотрансфераза, увеличена лактатдеhidрогеназа в кръвта).

**Нечести** (могат да се проявят при до 1 на 100 пациенти):

Временен неинфекциозен менингит (обратим асептичен менингит), неправилна форма на червените кръвни клетки (микроскопски находки), наличие на висок брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитоза), сънливост, треперене (тремор), палпитации, тахикардия, тромбоемболични събития, недостатъчно кръвооросяване на долните крайници, водещо до болки напр. при вървене (периферни съдови нарушения), наличие на излишък от серумни протеини в урината (протеинурия, включително повишен креатинин в кръвта), болка на мястото на инжектиране (включително дискомфорт на мястото на инфузия).

В изолирани случаи (по време на постмаркетинговия опит) при пациенти лекувани с Privigen се наблюдава: изключително ниско ниво на специфични бели кръвни клетки, наречени неутрофили (намален брой неутрофили), анафилактичен шок, болезнено дишане вследствие на свързано с трансфузията белодробно нараняване и остра бъбречна недостатъчност.

<sup>В</sup> Случаите на хемолитична анемия след приключване на контролирано клинично проучване са наблюдавани със значително намалена честота, поради подобрения в производствения процес на Privigen.

➔ Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицински специалист. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Моля вижте също така точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Privigen“ за допълнителни подробности относно обстоятелствата, които повишават риска за нежелани реакции.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Privigen**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Понеже разтворът не съдържа консервант, Вашият медицински специалист трябва да направи инфузията веднага след отваряне на флакона.
- Да не се съхранява над 25 °С.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или в него плуват частици.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Priviligen

- **Активното вещество** е нормален човешки имуноглобулин (антитела тип IgG). Priviligen съдържа 100 mg/ml (10 %) човешки протеин, от които поне 98 % е IgG. Приблизителното процентно съдържание на подкласовете IgG е следното:  
 IgG<sub>1</sub>..... 69 %  
 IgG<sub>2</sub>..... 26 %  
 IgG<sub>3</sub>..... 3 %  
 IgG<sub>4</sub>..... 2 %  
 Това лекарство съдържа следи от IgA (не повече от 25 микрограма/ml).
- **Другите съставки** (помощни вещества) са аминокиселината пролин, вода за инжекции и хлороводородна киселина или натриев хидроксид (за корекция на рН).

### Как изглежда Priviligen и какво съдържа опаковката

Priviligen се предлага под формата на инфузионен разтвор.  
 Разтворът е бистър или леко опалесцентен и безцветен до бледожълт.

Опаковки:

1 флакон (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml или 40 g/400 ml),  
 3 флакона (10 g/100 ml или 20 g/200 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### CSL Behring GmbH

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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**

**Magyarország**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

**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 69 30584437

**Eesti**  
CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

**Ελλάδα**  
CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

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

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

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

**Ireland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 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**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**  
CentralPharma Communications UAB

CSL Behring Kft.  
Tel: +36 1 213 4290

**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 2463

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

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

**România**  
Prisum 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

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

Tel: +370 5 243 0444

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Дозировка и начин на приложение**

Препоръките за дозиране са обобщени в следващата таблица:

Показание	Доза	Честота на инжектиране
Заместителна терапия		
Синдроми на първичен имунодефицит (СПИ)	начална доза: 0,4 – 0,8 g/kg ТТ  поддържаща доза: 0,2 – 0,8 g/kg ТТ	всеки 3 до 4 седмици до достигане на най-ниски нива на IgG от поне 6 g/l
Вторични имунодефицити (според дефинираното в 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg ТТ	всеки 3 до 4 седмици до достигане на най-ниски нива на IgG от най-малко 6 g/l
Имуномодулация		
Първична имунна тромбоцитопения (ПИТ)	0,8 – 1 g/kg ТТ  или 0,4 g/kg ТТ/ден	в ден 1, по възможност еднократно повторение в рамките на 3 дни  за 2 до 5 дни
Синдром на Guillain-Barré	0,4 g/kg ТТ/ден	за 5 дни
Болест на Kawasaki	2 g/kg ТТ	еднократно в комбинация с ацетилсалицилова киселина
Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДП)	начална доза: 2 g/kg ТТ  поддържаща доза: 1 g/kg ТТ	в отделни дози в продължение на 2-5 дни  на всеки 3 седмици в продължение на 1-2 дни
Мултифокална моторна невропатия (ММН)	начална доза: 2 g/kg ТТ  поддържаща доза: 1 g/kg ТТ или 2 g/kg ТТ	в продължение на 2 до 5 последователни дни  на всеки 2 до 4 седмици  или на всеки 4 до 8 седмици в продължение на 2 до 5 дни

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение

Нормалният човешки имуноглобулин трябва да се прилага интравенозно при начална скорост на вливане 0,3 ml/kg ТТ/час за приблизително 30 min. Ако се понася добре, скоростта на вливане може постепенно да бъде увеличена до 4,8 ml/kg ТТ/час.

При пациенти с СПИ, които са понесли добре скорост на вливане от 4,8 ml/kg ТТ/час, скоростта може допълнително да бъде увеличена постепенно до 7,2 ml/kg ТТ/час.

Ако се налага разреждане преди прилагане на трансфузията, Priviligen може да се разрежи с 5% разтвор на глюкоза до крайна концентрация 50 mg/ml (5%).

#### **Специални предпазни мерки**

В случай на нежелана лекарствена реакция трябва да се намали скоростта на прилагане или да се спре инфузията.

Настойчиво се препоръчва всеки път, когато Privigen се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записани с цел да може да се проследи връзката между пациента и партидата на продукта.

### **Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен онези, упоменати в следващия раздел.

### **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди употреба продуктът трябва да се остави да достигне стайна или телесна температура. За прилагането на Privigen трябва да се използва система с вентил. Пробождайте запушалката винаги в центъра, в означената област.

Разтворът трябва да е бистър или слабо опалесцентен и безцветен или бледо жълт. Не трябва да се използват разтвори, които са мътни или имат видими частици.

Ако е необходимо разреждане, препоръчва се да се използва 5% разтвор на глюкоза. За получаването на разтвор на имуноглобулин с крайна концентрация 50 mg/ml (5%) Privigen 100 mg/ml (10%) трябва да се разрежи с равен обем глюкозен разтвор. При разреждането на Privigen трябва стриктно да се спазва асептична техника на приготвяне.

След първото пробождане на флакона при асептични условия съдържанието му трябва да се използва веднага. Понеже разтворът не съдържа консервант, Privigen трябва да се приложи възможно най-бързо.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.