

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Privigen 100 mg/ml infusionsvæske, infusionsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)*

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg
(renhed på mindst 98 % IgG)

Hvert hætteglas med 25 ml infusionsvæske indeholder 2,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 50 ml infusionsvæske indeholder 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 100 ml infusionsvæske indeholder 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 200 ml infusionsvæske indeholder 20 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 400 ml infusionsvæske indeholder 40 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-subklasser (omtrentlige værdier):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Det maksimale IgA-indhold er 25 mikrogram/ml.

*Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Privigen indeholder ca. 250 mmol/l (i området: 210 til 290) L-prolin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Injektionsvæsken er klar eller let opaliserende og farveløs til lysegul.

Privigen er isotonisk med en osmolalitet på cirka 320 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat produktion af antistof (se pkt. 4.4.).
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, som lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten bevist specifikt antistofsvigt (PSAF)* eller serumværdi på <4 g/l.

* PSAF = manglende evne til at opnå mindst en stigning til det dobbelte i IgG-antistofniveauer for pneumokok polysaccharid- og popyptid antigen-vacciner.

Immunmodulation hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med høj blødningsrisiko eller før kirurgiske indgreb for at korrigere trombocytallet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sygdom (sammen med acetylsalicylsyre; se pkt. 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP). Der er kun begrænset erfaring med intravenøs brug af immunglobuliner hos børn med CIDP.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering og administration

Substitutionsbehandling bør initieres og monitoreres under supervision af en læge, der har erfaring med behandling af immundefekter.

Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Ved substitutionsterapi kan der være behov for individuel dosis til den enkelte patient afhængigt af klinisk respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos patienter med undervægt eller overvægt.

De følgende doseringsregimer er vejledende.

Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer (PID)

Dosisregimet bør opnå en mindste-koncentration (målt før næste infusion) for IgG på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceområde for populationsalderen. Ligevægt indtræffer 3 til 6 måneder efter indledning af behandlingen.

Den anbefalede initialdosis er 0,4 til 0,8 g/kg legemsvægt givet én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Den dosis, som kræves for at opnå en mindste-koncentration af IgG på 6 g/l, ligger i størrelsesordenen 0,2 til 0,8 g/kg legemsvægt om måneden. Dosisintervallet efter opnået ligevægt varierer fra 3 til 4 uger.

IgG dalkoncentrationer skal måles og vurderes sammen med infektionshyppigheden. For at reducere antallet af bakterielle infektioner kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte mod højere dalniveauer.

Sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)

Dosisregimet skal opnå et IgG-dalniveau (målt før den næste infusion) på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for populationsalderen.

Den anbefalede dosis er 0,2 - 0,4 g/kg legemsvægt hver tredje til fjerde uge.

Mindste-koncentration af IgG skal måles og vurderes sammen med forekomsten af infektion. Dosis skal justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse mod infektioner. Det kan være nødvendigt at øge dosis hos patienter med vedholdende infektioner; en dosisreduktion kan overvejes, når patienten forbliver fri for infektioner.

Primær immun trombocytopeni (ITP)

Der foreligger 2 forskellige behandlingsplaner:

- 0,8 til 1,0 g/kg legemsvægt på dag 1; denne dosis kan gentages én gang i løbet af 3 dage
- 0,4 g/kg legemsvægt dagligt i 2 til 5 dage.

I tilfælde af tilbagefald kan behandlingen gentages.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg legemsvægt dagligt over 5 dage (mulig gentagelse af dosering i tilfælde af tilbagefald).

Kawasakis sygdom

Der administreres 2,0 g/kg legemsvægt som enkeltdosis. Patienterne bør samtidig behandles med acetylsalicylsyre.

*Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)**

Den anbefalede startdosis er 2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 til 5 på hinanden følgende dage efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 1 g/kg legemsvægt over 1 til 2 på hinanden følgende dage hver 3. uge.

Behandlingsvirkningen skal evalueres efter hver cyklus; hvis der ikke ses nogen behandlingsvirkning efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langtidsbehandling være underlagt lægens skøn baseret på patientens respons og vedligeholdelsesrespons. Doseringen og intervallerne skal muligvis tilpasses i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdosis: 2 g/kg administreret over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2. til 4. uge eller 2 g/kg hver 4. til 8. uge.

Behandlingseffekten skal evalueres efter hver cyklus. Hvis der er utilstrækkelig behandlingseffekt efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, skal langvarig behandling vurderes af lægen på baggrund af patientens respons. Det kan være nødvendigt at tilpasse dosering og interval til sygdommens individuelle forløb.

Doseringsanbefalingerne fremgår af tabellen nedenfor:

Indikation	Dosis	Injektionshyppighed
Substitutionsbehandling		
Primær immundefektsyndromer (PID)	initialdosis: 0,4-0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 6 g/l
	vedligeholdelsesdosis: 0,2-0,8 g/kg legemsvægt	
Sekundære immundefekter (som defineret i pkt. 4.1)	0,2-0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 6 g/l
Immunmodulation		
Primær immun trombocytopeni (ITP)	0,8-1,0 g/kg legemsvægt	på dag 1 - gentages evt. én gang inden for 3 dage
	eller 0,4 g/kg legemsvægt/dag	i 2 til 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg legemsvægt/dag	i 5 dage
Kawasakis sygdom	2,0 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
	startdosis: 2 g/kg legemsvægt	fordelt over 2 til 5 dage
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)*	vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	hver 3. uge fordelt over 1 til 2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdosis: 2 g/kg legemsvægt	i løbet af 2 til 5 på hinanden følgende dage
	vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt eller 2 g/kg legemsvægt	hver 2. til 4. uge eller hver 4. til 8. uge over 2 til 5 dage

*Dosis er baseret på den dosis, som blev anvendt i de kliniske studier, der blev udført med Privigen. Behandlingsvarighed ud over 25 uger skal baseres på lægens vurdering af patientens respons og vedligeholdelsesresponsen på lang sigt. Doseringen og intervallerne skal muligvis tilpasses det individuelle sygdomsforløb.

Pædiatrisk population

Doseringen til børn og unge (0-18 år) adskiller sig ikke fra den, der anvendes til voksne, da doseringen for hver indikation afhænger af legemsvægten og tilpasses det kliniske resultat af ovennævnte tilstande.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke tilgængelig evidens for krav om dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt 4.4.

Ældre

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt 4.4.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Privigen skal infunderes intravenøst ved en initial infusionshastighed på 0,3 ml/kg/time i ca. 30 minutter. Hvis infusionshastigheden tåles godt (se pkt. 4.4), kan den gradvist øges til 4,8 ml/kg legemsvægt/time.

Hos PID-patienter, som har tolereret infusionshastigheden på 4,8 ml/kg legemsvægt/time godt, kan hastigheden gradvist øges til et maksimum på 7,2 ml/kg legemsvægt/time.

Hvis fortynding forud for infusion ønskes, kan Privigen fortyndes med 5 % glucoseopløsning til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 %). Se pkt. 6.6 for instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof (humane immunglobuliner) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4).

Patienter med selektiv IgA-mangel, der udviklede antistoffer mod IgA, da administration af et IgA-holdigt produkt kan resultere i anafylaksi. Patienter med hyperprolinæmi type I eller II.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Visse alvorlige bivirkninger kan skyldes infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed under pkt. 4.2 skal følges nøje. Patienter skal monitoreres og observeres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere:

- ved høj infusionshastighed,
- hos patienter med hypogammaglobulinæmi eller agammaglobulinæmi, med eller uden IgA-mangel.
- hos patienter, som får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde, når der skiftes fra et humant normalt immunglobulinpræparat til et andet eller, hvis der er gået lang tid siden sidste infusion.

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienterne:

- ikke er overfølsomme over for humant normalt immunglobulin ved initialt at injicere lægemidlet langsomt ($\leq 0,3$ ml/kg legemsvægt/time),
- monitoreres omhyggeligt for eventuelle symptomer under hele infusionsperioden. Det er særlig vigtigt, at patienter, som ikke tidligere har fået humant normalt immunglobulin, som skifter over fra et alternativt IVIg-præparat, eller som har haft et længere interval siden sidste infusion, overvåges under den første infusion og i den første time efter den første infusion for at opdage potentielle tegn på bivirkninger. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Hvis der opstår en uønsket reaktion, skal infusionshastigheden reduceres eller infusionen standses. Den nødvendige behandling afhænger af arten og alvoren af den uønskede reaktion.

IVIg-administrering kræver hos alle patienter:

- Tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusionen starter
- Monitorering af diurese

- Monitorering af serum-kreatinin
- At samtidig brug af loop-diuretika undgås (se pkt. 4.5).

Hos patienter, der lider af diabetes mellitus, og hvor fortynding af Privigen til lavere koncentrationer er nødvendig, skal der tages højde for, at den anbefalede fortyndingsvæske indeholder glucose.

Overfølsomhed

Rigtige overfølsomhedsreaktioner er sjældne. De kan forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer.

IVIg er ikke indiceret til patienter med selektiv IgA-mangel, hvor IgA-manglen er den eneste væsentlige abnormitet.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin fremkalde blodtryksfald med anafylaktoid reaktion, selv hos patienter, som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunglobulin.

I tilfælde af shock skal der give standardbehandling for shock.

Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtypeantistoffer, der kan optræde som hæmolysiner og inducere *in vivo* belægning med immunglobulin på røde blodlegemer (RBC), hvilket kan medføre en positiv, direkte antiglobulinreaktion (Coombs' test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan udvikles efter behandling med IVIg pga. forstærket RBC-sekvestrering. Privigens fremstillingsproces inkluderer et immunaffinitetskromatografisk (IAC) trin, der specifikt reducerer blodtype A- og B-antistoffer (isoagglutinin A og B). Kliniske data med Privigen fremstillet med IAC-trinnet viser statistisk signifikante reduktioner af hæmolytisk anæmi (se pkt. 4.8 og pkt. 5).

Der er forekommet isolerede tilfælde af hæmolyserelevanteret nyredysfunktion/nyresvigt eller dissemineret intravaskulær koagulation og dødsfald.

Følgende risikofaktorer er forbundet med udvikling af hæmolyse: høje doser, uanset om de gives som en enkelt administration eller fordeles over flere dage, andre blodtyper end 0 samt underliggende inflammatorisk tilstand. Da denne hændelse hyppigt blev rapporteret hos patienter, der ikke har blodtype 0, og som får høje doser for ikke-PID-indikationer, tilrådes øget årvågenhed. Der er kun sjældent blevet rapporteret om hæmolyse hos patienter, der har fået substitutionsbehandling for PID. Patienter, der får IVIg, bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse. Hvis der udvikler sig tegn og/eller symptomer på hæmolyse under eller efter en IVIg-infusion, bør den behandlende læge overveje seponering af IVIg-behandlingen (se også pkt. 4.8).

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling (se pkt. 4.8).

Syndromet begynder normalt inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandlingen.

Symptomerne kan omfatte kraftig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, lysfølsomhed, kvalme og opkastning. Undersøgelse af cerebrospinalvæsken er hyppigt positiv for pleocytose med op til flere tusinde celler pr. mm³, hovedsageligt forskellige typer granulocytter, og forhøjede proteinniveauer op til flere hundrede mg/dl.

AMS kan forekomme hyppigere i forbindelse med højdosis (2 g/kg legemsvægt) IVIg-behandling og/eller hurtig infusion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer, bør gennemgå en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser, for at udelukke andre årsager til meningitis.

Seponering af IVIg-behandlingen har resulteret i remission af AMS inden for flere dage uden følgevirkninger.

Patienter med recidiverende AMS i forbindelse med IVIg-behandling skal monitoreres for indtræden eller forværring af symptomer, som potentielt kan progrediere til hjerneødem (cerebralt ødem). Hjerneødem (cerebralt ødem) indebærer en risiko for et dødeligt udfald.

Tromboemboli

Der er klinisk bevis for en sammenhæng mellem IVIg-indgivelse og tromboemboliske episoder som hjerteinfarkt, cerebrovaskulær hændelse (inklusive apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som man forudsætter har relation til en relativ forhøjelse i blodets viskositet ved høj infusionshastighed af immunglobulin hos risikopatienter. Man bør udøve forsigtighed ved ordinering og infusion af IVIg til obese patienter og patienter med præ-eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (såsom høj alder, hypertension, diabetes mellitus og tidligere vaskulære sygdomme eller tromboemboliske episoder, patienter med erhvervede eller arvelige trombofiliiske lidelser, patienter med længere perioder med ubevægelighed, patienter med alvorlig hypovolæmi, patienter med sygdomme, der forhøjer blodets viskositet).

Hos patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger bør IVIg-produkter indgives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis baseret på klinisk bedømmelse.

Akut nyresvigt

Der er forekommet indberetninger af akut nyresvigt hos patienter i behandling med IVIg. I de fleste tilfælde blev risikofaktorerne identificeret såsom præeksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametre bør vurderes inden infusion af IVIg, især hos patienter, der vurderes at have en potentiel øget risiko for at udvikle akut nyresvigt og igen med passende intervaller.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion bør seponering af IVIg overvejes. Selvom rapporterne om nyredysfunktion og akut nyresvigt er sat i forbindelse med brug af mange af de markedsførte IVIg-præparater, der indeholder forskellige hjælpestoffer såsom saccharose, glucose og maltose, tegnede de præparater, der indeholdt saccharose som stabilisator, sig for en uforholdsmæssigt stor andel af det samlede antal. Hos patienter i risikogruppen bør det overvejes at anvende IVIg-præparater, der ikke indeholder saccharose. Privigen indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose. IVIg-præparater skal administreres med lavest mulige infusionshastighed og dosering hos patienter, der har risiko for at få akut nyresvigt baseret på klinisk bedømmelse.

Transfusionsrelateret akut lungesygdom (TRALI)

Hos patienter, der modtager IVIg, har der været nogle rapporter om akut ikke-kardiogent pulmonært ødem [*Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI)]. TRALI er karakteriseret ved svær hypoxi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypotension. Symptomer på TRALI udvikler sig typisk under eller inden for 6 timer efter en transfusion, ofte inden for 1-2 timer. Derfor skal IVIg-modtagere overvåges for og IVIg-infusion skal straks stoppes i tilfælde af pulmonale bivirkninger. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig intensivbehandling.

Interferens med serologiske test

Efter injektion af immunglobulin kan forbigående stigning af forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod føre til falsk positive resultater ved serologiske test.

Passiv overførsel af antistoffer mod erythrocytantigener, f.eks. A, B og D, kan interferere med nogle serologiske test for erythrocyt-antistoffer for eksempel den direkte antiglobulin test (DAT, direkte Coombs' test).

Transmissible agenser

Privigen er fremstillet af humant plasma. Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkelt donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/eliminering af vira som en del af fremstillingsproceduren. På trods af dette kan overførsel af infektiøse agenser ikke fuldstændigt udelukkes ved indgivelse af lægemidler, der er fremstillet på basis af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nye vira og andre patogener.

De trufne forholdsregler anses for at være effektive mod kappebærende vira såsom human immundefektvirus (HIV), hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) og mod ikke-kappebærende vira som hepatitis A virus (HAV) og parvovirus B19.

Kliniske erfaringer taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner. Endvidere antages antistofindholdet at bidrage i væsentlig grad til virussikkerheden.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 2,3 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 0,12 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

Selvom der kun foreligger begrænsede data, forventes det, at de samme advarsler, forholdsregler og risikofaktorer gælder for den pædiatriske population. I indberetninger efter markedsføring er det observeret, at IVIg-højdoseringer hos børn, især med Kawasaki sygdom, er forbundet med en øget indberetning af hæmolytiske reaktioner sammenlignet med andre IVIg-indikationer hos børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende svækkede virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan i en periode på mindst seks uger og op til tre måneder svække effekten af levende svækkede virusvacciner mod f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter administration af dette produkt bør der gå tre måneder inden vaccination med levende svækkede virusvacciner. I tilfælde af mæslinger kan virkningen være nedsat i op til 1 år. Patienter, som får mæslingevaccine, bør derfor få deres antistofstatus kontrolleret.

Loop-diuretika

Undgå samtidig brug af loop-diuretika.

Pædiatrisk population

Selvom der kun foreligger begrænsede data, forventes de samme interaktioner at kunne forekomme hos den pædiatriske population.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden ved brugen af lægemidlet under graviditet er ikke påvist i kontrollerede kliniske studier, og der bør derfor udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide og ammende kvinder. IVIg-præparater er vist at passere placenta, i stigende grad efter tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer ingen skadelige virkninger på graviditetsforløbet eller på fostret og det nyfødte barn.

Eksperimentelle studier af hjælpestoffet L-prolin udført på dyr, fandt ikke nogen direkte eller indirekte toksicitet der påvirkede graviditet, embryo- eller fosterudvikling.

Amning

Immunglobuliner udskilles i mælken og kan måske bidrage til at beskytte det nyfødte barn mod patogener, der har adgang via slimhinder.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Privigen påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, ved f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse er ophørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I forbindelse med intravenøs indgivelse af humant immunglobulin kan der undertiden forekomme bivirkninger såsom kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, ledsmerter, lavt blodtryk og moderate lændesmerter.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin udløse et pludseligt blodtryksfald samt i enkeltstående tilfælde anafylaktisk chok, selv når patienten ikke har udvist overfølsomhed ved tidligere administration.

Der er observeret tilfælde af reversibel aseptisk meningitis og sjældne tilfælde af forbigående hudreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus – hyppighed ikke kendt) ved behandling med humant normalt immunglobulin.

Reversible hæmolytiske reaktioner er blevet observeret hos patienter, især patienter med blodtyperne A, B og AB, der er i immunmodulerende behandling. I sjældne tilfælde kan hæmolytisk anæmi, der kræver transfusion, udvikles efter behandling med høje doser IVIg (se pkt. 4.4).

Forhøjet serumkreatinin og/eller akut nyresvigt er observeret.

Meget sjældent: Transfusionsrelateret akut lungesygdom (TRALI) og tromboemboliske reaktioner såsom hjerteinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli og dyb venetrombose.

Tabel over bivirkninger

Der blev foretaget syv kliniske studier med Privigen, som inkluderede patienter med PID, ITP og CIDP. I det pivotale PID-studie blev 80 patienter behandlet med Privigen. Ud af disse fuldførte 72 den 12 måneder lange behandling. I forlængelsesstudiet med PID blev 55 patienter behandlet med Privigen. Et andet klinisk studie inkluderede 11 PID-patienter i Japan. To ITP studier blev foretaget med 57 patienter i hver. To CIDP studier blev foretaget på henholdsvis 28 og 207 patienter.

De fleste bivirkninger, der blev observeret i de syv kliniske studier, var milde til moderate.

I nedenstående tabel vises en oversigt over de bivirkninger, der blev observeret i de syv kliniske studier i overensstemmelse med MedDRAs systemorganklasser (systemorganklasse og foretrukken term) og hyppighed.

Hyppigheden var evalueret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$). Hyppigheden for spontane bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er kategoriseret som ikke kendt.

Indenfor hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed pr. patient	Hyppighed pr. infusion
Infektioner og parasitære sygdomme	Aseptisk meningitis	Ikke almindelig	Sjælden
Blod og lymfesystem	Aanæmi, hæmolyse (herunder hæmolytisk anæmi) ^β , leukopeni.	Almindelig	Ikke almindelig
	Anisocytose (herunder mikrocytose)	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Trombocytose		Sjælden
	Nedsat neutrofiltal	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig	Ikke almindelig

	Anafylaktisk chok	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine (herunder sinus-hovedpine, migræne, ubehag i hovedet, spændingshovedpine)	Meget almindelig	Meget almindelig
	Svimmelhed (herunder vertigo)	Almindelig	Ikke almindelig
	Somnolens	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Tremor		Sjælden
Hjerte	Palpitationer, takykardi	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hypertension, rødmen (herunder hedeture, hyperæmi)	Almindelig	Ikke almindelig
	Hypotension		Sjælden
	Tromboemboliske hændelser, vaskulitis (herunder perifer vaskulær sygdom)	Ikke almindelig	Sjælden
	Transfusionsrelateret akut lungesygdom	Ikke kendt	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (herunder brystmerter, ubehag i brystet, smertefuld respiration)	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning, diarré,	Almindelig	Almindelig
	Abdominal smerter		Ikke almindelig
Lever og galdeveje	Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Sjælden
Hud og subkutane væv	Hudlidelse (herunder hududslæt, pruritus, urticaria, makulo-papuløst udslæt, erytem, hudafskalning)	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (herunder muskelspasmer, muskuloskeletal stivhed, muskuloskeletale smerter)	Almindelig	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Proteinuri, forhøjet kreatinin i blodet	Ikke almindelig	Sjælden
	Akut nyresvigt	Ikke kendt	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smarter (herunder rygsmerter, smerter i ekstremitet, ledsmerter, nakkesmerter, ansigtssmerter), pyreksi (herunder kuldegysninger), influenzalignende sygdom (herunder nasofaryngitis, smerter i hals og svælg, oropharyngeale blærer, ondt i halsen)	Meget almindelig	Almindelig
	Træthed	Almindelig	Almindelig
	Asteni (herunder muskelsvaghed)		Ikke almindelig
	Smerte på injektionsstedet (herunder ubehag på infusionsstedet)	Ikke almindelig	Sjælden
Undersøgelser	Nedsat hæmoglobin (herunder nedsat antal røde blodlegemer, nedsat hæmatokrit), Coombs' direkte test positiv, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet blodlaktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig

^B Hyppigheden er beregnet ud fra studier afsluttet før implementering af immunoaffinitetskromatografisk isoagglutinin-reduktionstrinet (IAC) i Privigen-produktionen. I et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): "Brug af Privigen og hæmolytisk anæmi hos voksne og børn og Privigens sikkerhedsprofil hos børn med CIDP – et hospitalsbaseret observationskohortestudie i USA", der vurderede data fra 7.759 patienter, der modtog Privigen, og som identificerede 4 tilfælde af hæmolytisk anæmi efter IAC *versus* 9.439 patienter, der fik Privigen, og som identificerede 47 tilfælde af hæmolytisk anæmi før IAC (*baseline*), blev der påvist en 89 % statistisk signifikant reduktion i den samlede rate af sandsynlig hæmolytisk anæmi baseret på en incidensrate på 0,11 justeret for indlagt/ambulant status, alder, køn, Privigen-dosis og indikation for

brug af Privigen (ensidet p-værdi <0,01). Sandsynlige tilfælde af hæmolytisk anæmi blev defineret ved en *International Classification of Disease* (ICD)-9- eller ICD-10-hospitalsudskrivningskode, der er specifik for hæmolytisk anæmi. Mulige tilfælde af hæmolytisk anæmi bestod af en uspecificeret transfusionsreaktion identificeret via ICD-9- eller ICD-10-udskrivningskoder eller ved gennemgang af beskrivelser i forbindelse med hospitalsudskrivning, der var tidsmæssigt relateret til haptoglobin, en direkte antiglobulinprøve eller indirekte antiglobulin udført i undersøgelsen for hæmolytisk anæmi. Se pkt. 4.4 vedrørende sikkerhed i forbindelse med transmissible agenser, samt yderligere oplysninger om risikofaktorer.

Pædiatrisk population

I kliniske studier med Privigen hos pædiatriske patienter var der ingen forskel på bivirkningernes hyppighed, art og sværhedsgrad hos børn og voksne. I rapporter efter markedsføring er det observeret, at andelen af hæmolysetilfælde i forhold til alle bivirkningsrapporter blandt børn er lidt større end hos voksne. Se pkt. 4.4 for at få yderligere oplysninger om risikofaktorer og anbefalinger om kontrol.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre væskeophobninger og hyperviskositet, især hos patienter i risikogruppen, herunder ældre patienter eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: normale humane immunglobuliner til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod infektiøse agenser.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer hos normalbefolkningen. Det fremstilles normalt ud fra plasma, der er poollet fra mindst 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-subklasser er omtrent proportional med fordelingen i normalt humant plasma. Tilstrækkelige doser af lægemidlet kan normalisere unormalt lave immunglobulin G-niveauer, og således hjælpe med at bekæmpe infektioner.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men omfatter immunmodulerende virkninger.

Privigens sikkerhed og virkning blev evalueret i 7 prospektive, open-label, multicenterstudier af enkeltgrupper, foretaget i Europa (ITP-, PID- og CIDP-studier), Japan (PID- og CIDP-studier) samt i USA (PID- og CIDP-studier).

Yderligere sikkerhedsdata blev indsamlet i et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS), et observations-multicenterstudie hos patienter med forskellige immunologiske tilstande udført i USA.

PID

I det pivotale PID-studie deltog i alt 80 patienter i alderen mellem 3 og 69 år. 19 børn (3-11 år), 12 teenagere (12-16 år) og 49 voksne blev behandlet med Privigen over 12 måneder. 1.038 infusioner blev administreret, 272 (hos 16 patienter) i 3-ugers planen og 766 (hos 64 patienter) i 4-ugers planen. De mediane doser administreret i henholdsvis den 3-ugers og den 4-ugers behandlingsplan var næsten ens (428,3 vs. 440,6 mg IgG/ kg legemsvægt).

I PID-forlængelsesstudiet deltog i alt 55 patienter mellem 4 og 81 år. 13 børn (3-11 år), 8 teenagere (12-15 år) og 34 voksne blev behandlet med Privigen over 29 måneder. 771 infusioner blev administreret og den mediane administrerede dosis var 492,3 mg IgG/kg legemsvægt.

ITP

I det pivotale ITP-studie blev i alt 57 patienter i alderen mellem 15 og 69 år behandlet med 2 infusioner Privigen ved i alt 114 infusioner. Den planlagte dosis på 1 g/kg legemsvægt pr. infusion blev nøje overholdt hos alle patienter (median 2 g IgG/kg legemsvægt).

I det andet ITP-studie blev 57 patienter med ITP (trombocytal ved baseline $\leq 30 \times 10^9/l$) i alderen 18-65 år behandlet med Privigen med 1 g/kg legemsvægt. På dag 3 kunne patienterne få en anden dosis på 1 g/kg legemsvægt, mens denne anden dosis var obligatorisk for patienter med et trombocytal på $< 50 \times 10^9/l$ på dag 3. I alt steg trombocytallet mindst én gang hos 42 patienter (74 %) til $\geq 50 \times 10^9/l$ inden for 6 dage efter den første infusion, hvilket lå rigeligt inden for det forventede interval. En anden dosis til patienter med et trombocytal på $\geq 50 \times 10^9/l$ efter den første dosis gav en relevant yderligere fordel med højere og længerevarende trombocytal sammenlignet med en enkelt dosis. Hos patienter med et trombocytal på $< 50 \times 10^9/l$ efter den første dosis havde 30 % en trombocytreaktion på $\geq 50 \times 10^9/l$ efter den obligatoriske anden dosis.

CIPD

I det første CIDP-studie, et prospektivt open-label-multicenterforsøg (Privigens indvirkning på PRIMA-mobilitets- og autonomiundersøgelse), blev 28 patienter (13 forsøgspersoner, som tidligere havde fået IVIG og 15 forsøgspersoner, som ikke havde) behandlet med en Privigen-begyndelsesdosis på 2 g/kg legemsvægt givet over 2-5 dage efterfulgt af 6 vedligeholdelsesdoser på 1 g/kg legemsvægt over 1-2 dage hver 3. uge. Tidligere behandlede patienter blev trukket ud af IVIG indtil en bekræftet svækkelse før start på Privigen. På den justerede 10 points INCAT- (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) skala blev der observeret en klinisk betydningsfuld forbedring på mindst 1 point fra basislinje til behandlingsuge 25 hos 17 ud af 28 patienter. INCAT-respondertraten var 60,7 % (95 % konfidensinterval [42,41; 76,4]). 9 patienter responderede efter at have fået den indledende induktionsdosis i uge 4, 16 patienter responderede ved uge 10.

Muskelstyrken, som blev målt iht. MRC- (Medical Research Council) pointskalaen, blev forbedret hos alle patienter med 6,9 point (95 % konfidensinterval [4,11; 9,75]), hos tidligere behandlede patienter med 6,1 point (95 % konfidensinterval [2,72; 9,44]) og hos ubehandlede patienter med 7,7 point (95 % konfidensinterval [2,89; 12,44]). MRC-respondertraten var 84,8 %, en stigning på mindst 3 point, hvilket var tilsvarende hos tidligere behandlede (81,5 % [58,95; 100,00]) og ubehandlede (86,7 % [69,46; 100,00]) patienter.

Hos patienter, der blev defineret som INCAT-ikke-responderer, var muskelstyrken forbedret med 5,5 point (95 % konfidensinterval [0,6; 10,2]) sammenlignet med INCAT-respondererne (7,4 point (95 % konfidensinterval [4,0; 11,7])).

I et andet prospektivt, randomiseret, placebo-kontrolleret, klinisk multicenterstudie (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH studiet), blev 207 forsøgspersoner med CIDP behandlet med Privigen i prærandomiseringsfasen af studiet. Forsøgspersoner, der alle have fået IVIg forbehandling i mindst 8 uger og med en IVIg afhængighed, der var bekræftet af klinisk evident forværring under en IVIg afvænningsfase i op til 12 uger, fik en Privigen begyndelsesdosis på 2 g/kg legemsvægt efterfulgt af op til 4 Privigen vedligeholdelsesdoser på 1 g/kg legemsvægt hver 3. uge i op til 13 uger. Efter klinisk forværring under IVIg afvænnings blev klinisk forbedring af CIDP primært defineret som et fald på ≥ 1 point i den justerede INCAT score. Yderligere mål for CIDP forbedring var en stigning i R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) score på ≥ 4 point, en stigning i middelgribestyrke ≥ 8 kPa eller en stigning i MRC sumscore på ≥ 3 point. Samlet set viste 91 % af forsøgspersonerne (188 patienter) forbedring i mindst ét af de ovenstående kriterier i uge 13.

Med den justerede INCAT score var respondertraten i uge 13 72,9 % (151 / 207 patienter) med 149 patienter, der responderede allerede i uge 10. I alt 43 af de 207 patienter opnåede en bedre CIDP

status vurderet med den justerede INCAT score sammenlignet med deres CIDP status ved indtræden i forsøget.

Den gennemsnitlige vurdering i afslutningen af behandlingsperioden sammenlignet med referencebesøget var 1,4 point i PRIMA studiet (1,8 point i IVIg forbehandlede forsøgspersoner) og 1,2 point i PATH studiet.

I PRIMA studiet var procentdelen af respondenter i den samlede Medical Research Council (MRC) score (defineret som en stigning på ≥ 3 point) 85 % (87 % hos de IVIg ubehandlede og 82 % hos de IVIg forbehandlede) og 57 % i PATH studiet. Den samlede mediane tid til første MRC sumscore-respons i PRIMA var 6 uger (6 uger hos de IVIg ubehandlede og 3 uger hos de IVIg forbehandlede) og 9,3 uger i PATH. MRC sumscoren i PRIMA blev forbedret med 6,9 point (7,7 point for IVIg ubehandlede og 6,1 point for IVIg forbehandlede) og med 3,6 point i PATH.

Gribestyrken i den dominante hånd blev forbedret med 14,1 kPa (17,0 kPa hos IVIg ubehandlede og 10,8 kPa hos IVIg forbehandlede forsøgspersoner) i PRIMA studiet, mens gribestyrken i den dominante hånd i PATH var blevet forbedret med 12,2 kPa. Lignende resultater blev observeret for den ikke-dominante hånd i både PRIMA og PATH forsøgene.

Effekt- og sikkerhedsprofilen i PRIMA og PATH studiet hos CIDP patienter var samlet set sammenlignelig.

Sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS)

I et hospitalsbaseret observationelt kohortestudie af sikkerheden efter tilladelse til markedsføring (PASS) blev risikoen for hæmolytisk anæmi efter Privigen-behandling evalueret hos patienter med forskellige immunologiske sygdomme fra 1. januar 2008 til 30. april 2019. Risikoen for hæmolytisk anæmi blev vurderet før (*baseline*) og efter implementeringen af en risikominimeringsforanstaltning, introduktionen af immunoaffinitetskromatografisk (IAC) trinnet i fremstillingsprocessen for Privigen. Sandsynlige tilfælde af hæmolytisk anæmi blev defineret ved en ICD-9- eller ICD-10-hospitalsudskrivningskode, der er specifik for hæmolytisk anæmi. (Mulige tilfælde af hæmolytisk anæmi bestod af en uspecificeret transfusionsreaktion identificeret via ICD-9- eller ICD-10-hospitalsudskrivningskoder eller ved gennemgang af beskrivelser i forbindelse med hospitalsudskrivning, der er tidsmæssigt relateret til haptoglobin, en direkte antiglobulin-test eller indirekte antiglobulin udført i undersøgelsen for hæmolytisk anæmi).

En statistisk signifikant ratereduktion på 89 % af hæmolytisk anæmi (baseret på et incidensrateforhold på 0,11; justeret for indlagt/ambulant status, alder, køn, Privigen-dosis og indikation for brug af Privigen; ensidet p-værdi $<0,01$) blev observeret efter implementering af IAC-trinnet sammenlignet med *baseline*:

	<i>Baseline</i>	<i>IAC</i>
Periode ^φ	1. januar 2008- 31. december 2012	1. oktober 2016- 30. april 2019
Median anti-A titre [£]	1:32	1:8
Median anti-B titre [£]	1:16	1:4
Sandsynlige tilfælde af hæmolytisk anæmi ^α	47	4
Antal patienter (n)	n=9439	n=7759
Grov incidensrate af sandsynlig hæmolytisk anæmi ^α per 10.000 patient-dage i risiko	0,74 95 % CI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95 % CI: 0,02-0,20
Incidensratereduktion af sandsynlig hæmolytisk anæmi ^α <i>versus baseline</i>	-	89 %
Justeret [§] incidensrateratio for hæmolytisk anæmi <i>versus baseline</i>	-	0,11 95 % CI: 0,04-0,31, ensidet p-værdi: <0,01

^φ Eksklusion af humane blodplasma-donorer med høje anti-A-titre, udført mellem 1. oktober 2013 og 31. december 2015 som den indledende risikominimeringsforanstaltning for hæmolytisk anæmi, indikerede en reduktion på 38 % i tilfælde af sandsynlig hæmolytisk anæmi *versus baseline* og blev derefter erstattet af IAC-trinnet i fremstillingsprocessen for Privigen, som angivet ovenfor.

[£] Median isoagglutinin-titre målt ved direkte testmetode i henhold til Ph.Eur.

^α Tilfælde af sandsynlig hæmolytisk anæmi: defineret ved en ICD-9- eller ICD-10-hospitalsudskrivningskode, der er specifik for hæmolytisk anæmi, og forekomsten i tidsintervallet fra den første infusion og op til 30 dage efter den sidste infusion, hvis der blev administreret > 1 Privigen-infusion

[&] Konfidensinterval

[§] Justeret for: indlagt/ambulant status, alder, køn, Privigen-dosis og indikation for brug af Privigen

Reduktionen i incidensraten for sandsynlig hæmolytisk anæmi efter IAC-implementering *versus baseline* var især markant hos patienter behandlet med Privigen-doser $\geq 0,75$ g/kg legemsvægt.

Derudover blev 28 pædiatriske patienter med CIDP <18 år identificeret gennem hele studieperioden fra 1. januar 2008 til 30. april 2019. Ingen pædiatriske patienter med CIDP, der fik i alt 486 Privigen-administrationer, oplevede hæmolytisk anæmi, AMS, akut nyresvigt, svær anafylaktisk reaktion eller en tromboembolisk hændelse. To patienter oplevede en moderat anafylaktisk reaktion svarende til 0,4 % af alle Privigen-administrationer.

Pædiatrisk population

Der blev ikke observeret forskelle i de farmakodynamiske egenskaber eller sikkerhedsprofilen mellem voksne og pædiatriske patienter i studierne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs administration af humant normalt immunglobulin opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed i recipientens kredsløb.

Fordeling

Det fordeler sig relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske, og efter ca. 3-5 dage opnås der ligevægt mellem det intra- og ekstravaskulære rum.

Elimination

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det retikulo-endoteliale system. Halveringstiden kan variere fra patient til patient. De farmakokinetiske parametre for Privigen blev bestemt i et klinisk studie af PID-patienter (se pkt. 5.1). 25 patienter (mellem 13-69 år) deltog i den farmakokinetiske vurdering. I dette studie var den gennemsnitlige halveringstid af Privigen hos PID-patienter 36,6 dage.

Yderligere et klinisk studie blev udført hos 13 PID-patienter (mellem 3-65 år). I dette studie var den gennemsnitlige halveringstid af Privigen 31,1 dage (se tabellen herunder).

Farmakokinetiske parametre for Privigen hos PID-patienter

Parameter	Pivotal studie (N=25) ZLB03 002CR Median (område)	Forlængelses studie (N=13) ZLB05 006CR Median (område)
C _{max} (maksimum, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (minimum, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-ugers skema) 9,4 (7,3-13,2) (4-ugers skema)
t _{1/2} (dage)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}: maksimal serumkoncentration; C_{min}: minimal serumkoncentration; t_{1/2}: elimineringshalveringstid

Pædiatrisk population

Der konstateredes ingen forskel i de farmakokinetiske parametre hos voksne og pædiatriske patienter i studierne med PID. Der foreligger ingen data angående farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter med CIDP.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Immunglobuliner er normale bestanddele i menneskekroppen. L-prolin er en fysiologisk, ikke-essentiell aminosyre.

Privigens sikkerhed er blevet vurderet i flere non-kliniske studier med særlig reference til hjælpestoffet L-prolin. Nogle publicerede studier vedrørende hyperprolinæmi har vist, at høje langtidsdoser af L-prolin påvirker hjerneudviklingen hos meget unge rotter. I studier, hvor doseringen var fastlagt til at afspejle de kliniske indikationer for Privigen, blev der dog ikke observeret indvirkninger på hjerneudviklingen. Non-kliniske data udviser ingen særlig risiko for mennesker på basis af farmakologiske og toksiske sikkerhedsstudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-prolin
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, fortyndingsvæsker eller opløsningsvæsker end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Stabilitet efter første åbning:

Når hætteglasset er brudt, skal indholdet anvendes omgående. Da injektionsvæsken ikke indeholder konserveringsmidler, skal Privigen infunderes omgående.

Stabilitet efter fortynding:

Hvis præparatet fortyndes til lavere koncentrationer (se pkt. 6.6), anbefales anvendelse umiddelbart efter fortyndingen. Efter fortynding af Privigen med en 5 % glucoseopløsning til en slutkoncentration

på 50 mg/ml (5 %) er der blevet vist stabilitet i 10 dage ved 30 °C. Forhold omkring mikrobiel kontaminering blev imidlertid ikke undersøgt.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderkarton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet og efter fortynding, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

25 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type I-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plasticskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

50 eller 100 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type I eller II-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plasticskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

200 eller 400 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type II-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plasticskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

Pakningsstørrelser

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

3 hætteglas (10 g/100 ml eller 20 g/200 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Privigen leveres som en brugsklar injektionsvæske i engangsflasker. Lægemidlet skal have rumtemperatur (25 °C) før brug. Der skal anvendes en separat infusionslange til administration af Privigen. Det er tilladt at skylle infusionslangerne med fysiologisk saltvand eller en 5 % glucoseopløsning.

Perforér altid proppen i midten i det markerede område.

Injektionsvæsken skal være klar eller let opaliserende og farveløs eller lysegul. Injektionsvæskeer, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Hvis fortynding ønskes, bør 5 % glucoseopløsning anvendes. For at opnå en immunglobulinkoncentration på 50 mg/ml (5 %) skal Privigen 100 mg/ml (10 %) fortyndes med et tilsvarende volumen 5 % glucoseopløsning. Aseptisk teknik skal strengt overholdes under fortyndingen af Privigen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april, 2008

Dato for seneste fornyelse: 28. november, 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Schweiz

eller

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for fremsendelse af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) er sammenfaldende med tidsfristen for opdatering af en RMP, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Privigen 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning
humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg

IgG-renhed $\geq 98\%$

IgA ≤ 25 mikrogram

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Anbringes i øverste højre hjørne af forsiden på kartonen for at angive emballagens samlede indhold og mængde

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-prolin, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning (10 %)

Indeholder 1 hætteglas.

Indeholder 3 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderkarton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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 (pakningsstørrelse på 3 hætteglas)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakningsstørrelse på 3 hætteglas)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Privigen 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning
humant normalt immunglobulin (IVIg)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg. IgG-renhed $\geq 98\%$. IgA ≤ 25 mikrogram.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Anbringes i øverste højre hjørne af etiketten for at angive emballagens samlede indhold og mængde

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-prolin, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning (10 %)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i yderkarton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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 (pakningsstørrelse på 3 hætteglas)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakningsstørrelse på 3 hætteglas)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Privigen 100 mg/ml (10 %) infusionsvæske, opløsning humant normalt immunglobulin (IVIg)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Privigen
3. Sådan skal du bruge Privigen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Privigen

Privigen hører til lægemiddelgruppen, der kaldes humane normale immunglobuliner. Immunglobuliner kendes også som antistoffer og er blodproteiner, der hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner.

Sådan virker Privigen

Privigen indeholder immunglobuliner, der stammer fra blod fra raske mennesker. Lægemidlet fungerer præcist på samme måde som de immunglobuliner, der findes naturligt i blodet hos mennesker.

Privigen anvendes til

Privigen anvendes til behandling af voksne og børn (0-18 år) i følgende situationer:

- A) Til at forøge unormalt lave immunglobulinniveauer i blodet til normale niveauer (substitutionsterapi). Der er 2 grupper:
1. Patienter, som er født med en nedsat eller manglende evne til at producere immunglobuliner (primære immundefekter (PID))
 2. Patienter med erhvervet immundefekt (SID), som lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten bevist specifikt antistofsvigt eller serumværdi under 4 g/l.
- B) Til at behandle visse betændelsestilstande (immunmodulation). Der er 5 grupper:
1. Patienter, som ikke har et tilstrækkeligt stort antal blodplader (primær immuntrombocytopeni (ITP)), og er i højrisikogruppe for blødning eller skal have foretaget en operation i den nærmeste fremtid.

2. Patienter med Guillain-Barrés syndrom. Det er en akut sygdom, der karakteriseres ved betændelse i de perifere nerver, og som forårsager alvorlig muskelsvækkelse hovedsageligt i ben og øvre ekstremiteter.
3. Patienter med Kawasakis sygdom. Det er en akut sygdom, der hovedsageligt rammer mindre børn. Den er karakteriseret ved betændelse i hele kroppens blodkar.
4. Patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP). Det er en kronisk sygdom, der er karakteriseret ved inflammation i de perifere nerver, der forårsager muskelsvagthed og/eller følelsesløshed hovedsageligt i benene og armene.
5. Patienter med multifokal motorisk neuropati (MMN). Dette er en langsomt udviklende sygdom i de motoriske nerver, der giver svaghed i arme og ben.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Privigen

➔ Læs dette punkt grundigt. Du og din læge skal tage hensyn til den angivne information, før du får Privigen.

Brug **IKKE** Privigen

- hvis du er allergisk over for antistoffer fra mennesker (humane immunglobuliner) eller over for prolin.
- hvis du har udviklet antistoffer over for immunglobulin af typen IgA i dit blod.
- hvis du lider af hyperprolinæmi type I eller II (en genetisk lidelse, der forårsager høje niveauer af aminosyren prolin i blodet). Det er en yderst sjælden lidelse. Globalt kender man kun til nogle få familier med denne sygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvilke omstændigheder øger risikoen for at få bivirkninger?

- ➔ Tal med lægen eller sygeplejersken før behandlingen, hvis nogen af nedenstående omstændigheder gælder for dig:
- Du får dette lægemiddel i høje doser enten på dag 1 eller over flere dage, og du har en blodtype A, B eller AB, og/eller du har en underliggende inflammatorisk tilstand. Under disse omstændigheder rapporteres det hyppigt, at immunglobuliner øger risikoen for nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse).
 - Du er overvægtig, ældre, har diabetes, har været sengeliggende i lang tid, har højt blodtryk, har nedsat blodvolumen (hypovolæmi), har problemer med dine blodkar (karsygdomme), har en øget tendens til at danne blodpropper (trombofili eller trombotiske episoder) eller har en lidelse der gør, at dit blod fortykkes (hyperviskøst blod). Under disse omstændigheder kan immunglobuliner øge risikoen for hjertetilfælde (hjerteinfarkt), slagtilfælde, blodprop i lungen (lungeemboli) eller blokering af et blodkar i benet, selvom det kun er meget sjældent.
 - Du er diabetiker. Selvom Privigen ikke indeholder sukker, kan det være fortyndet med en særlig sukkeropløsning (5 % glucose), hvilket kan påvirke dit blodsukkerniveau.
 - Du har eller har tidligere haft problemer med dine nyrer eller tager lægemidler, der kan beskadige nyrerne (nefrotoksiske lægemidler). Under disse omstændigheder kan immunglobuliner øge risikoen for alvorligt, hurtigt tab af nyrefunktion (akut nyresvigt), selvom det kun er meget sjældent. Nyresvigt med dødelig udgang er forekommet i enkeltstående hæmolysetilfælde.

Hvilken type overvågning kræves under infusionen?

Af hensyn til din personlige sikkerhed vil behandlingen med Privigen finde sted under overvågning af din læge eller sygeplejerske. Du vil normalt blive overvåget under hele infusionen og i mindst 20 minutter herefter. Under visse omstændigheder kan særlige forholdsregler være nødvendige. Eksempler på sådanne omstændigheder er:

- du får indgivet Privigen ved en høj indgivelseshastighed eller

- du får indgivet Privigen fr første gang eller efter en lang pause i behandlingen (f.eks. flere måneder).

I disse tilfælde vil du blive nøje overvåget under hele infusionen og i mindst 1 time bagefter.

Hvornår kan det være påkrævet at sænke infusionshastigheden eller stoppe infusionen?

- Du kan være overfølsom (allergisk) over for immunglobuliner uden at vide det. Ægte overfølsomhedsreaktioner er dog sjældne. De kan forekomme, hvis du tidligere har fået antistoffer fra mennesker (humane immunglobuliner) og har tålt dem godt. Det kan især ske, hvis du har udviklet antistoffer mod immunglobuliner af typen IgA. I disse sjældne tilfælde kan der forekomme overfølsomhedsreaktioner såsom et pludseligt blodtryksfald eller chok (se også pkt. 4 "Bivirkninger").
- I meget sjældne tilfælde kan transfusionsrelateret akut lungesygdom (TRALI) forekomme efter behandling med immunglobuliner. Dette medfører, at der ophober sig væske i lungernes luftrum uden relation til hjertet (ikke-kardiogent lungeødem). TRALI giver sig til kende ved, at du får meget svært ved at trække vejret (svær respiratorisk påvirkning), blålig hud (cyanose) unormalt lavt iltindhold i blodet (hypoksi), blodtryksfald (hypotension) og feber. Symptomer fremkommer typisk under eller inden for 6 timer, efter at du har fået behandlingen.
 - ➔ Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker sådanne tegn under infusionen af Privigen. Han eller hun vil beslutte, om infusionshastigheden skal sænkes, eller om infusionen skal stoppes helt.

Blodprøver

➔ Fortæl din læge om din behandling med Privigen inden eventuelle blodprøver. Efter at du har fået indgivet Privigen kan resultaterne af visse blodprøver (serologiske prøver) være svækket i et bestemt stykke tid.

Information om sikkerhed med hensyn til infektioner

Privigen er fremstillet af humant blodplasma (det er den flydende del af blodet).

Når lægemidler fremstilles af blod fra mennesker eller plasma, træffes der visse forholdsregler for at forhindre, at der overføres infektioner til patienterne. Disse omfatter

- omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre, at mulige infektionsbærere udelukkes,
- testning af hver plasmadonation og –pulje for tegn på virus/infektioner,
- medtagelsen af processer i behandlingen af blodet og plasmaet, der kan inaktivere eller fjerne vira.

På trods af disse forholdsregler kan overførsel af smitsomme stoffer ikke fuldstændigt udelukkes ved indgivelse af lægemidler, der er fremstillet på basis af blod fra mennesker eller plasma. Dette gælder også alle ukendte eller nye vira og andre infektionstyper.

De trufne forholdsregler anses for at være effektive mod vira, der ikke kan overleve uden for kroppen (kappebærende vira) såsom human immunodefektvirus (HIV), hepatitis B virus og hepatitis C virus og for hepatitis A og B19, som kan overleve uden for kroppen (ikke-kappebærende vira).

- Antistoffer (immunglobuliner) er ikke blevet forbundet med hepatitis A- eller parvovirus B19V-infektioner muligvis fordi antistoffer mod disse infektioner, som produktet indeholder, er beskyttende. Det anbefales kraftigt at notere præparatets navn og batchnummer, hver gang du får indgivet en dosis Privigen for at have en registrering af de anvendte batcher.

Brug af andre lægemidler sammen med Privigen

➔ Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Samtidig brug af lægemidler, der øger udskillelsen af vand fra din krop (loop-diuretika), bør undgås under behandling med Privigen. Din læge vil beslutte, om du skal bruge eller fortsætte behandlingen med loop-diuretika.

Vaccinationer

➔ Inden en vaccination skal du fortælle den vaccinerende læge om din behandling med Privigen.

Efter at have fået indgivet Privigen kan virkningen af visse vaccinationer være svækket. De vaccinationer, der påvirkes, er vaccinationer med levende, svækkede virusvacciner mod f.eks. mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper. Sådanne vaccinationer skal udsættes i mindst 3 måneder efter den sidste infusion af Privigen. I tilfælde af mæslingevaccinationer kan virkningen være nedsat i op til 1 år. Derfor skal den vaccinerende læge kontrollere virkningen af mæslingevaccinationen.

Blodprøver

Efter at du har fået indgivet Privigen kan resultaterne af visse blodprøver (serologiske prøver) være svækket i et bestemt stykke tid.

Graviditet og amning

➔ Hvis du er gravid, planlægger at blive gravid eller ammer, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken. Din læge vil afgøre, om du kan få indgivet Privigen under din graviditet, eller mens du ammer.

Ikke desto mindre er lægemidler med antistoffer blevet anvendt til gravide og ammende kvinder. Langtidserfaring har vist, at der ikke kan forventes skadelige indvirkninger under graviditetsforløbet eller på den nyfødte.

Hvis du får indgivet Privigen, mens du ammer, findes antistofferne i dette lægemiddel også i modermælken. Din baby kan således også få indgivet de beskyttende antistoffer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Patienter kan opleve virkninger som svimmelhed eller kvalme under behandling med Privigen, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner, før virkningerne er forsvundet.

Privigen indeholder prolin

Du må ikke få lægemidlet, hvis du lider af hyperprolinæmi (se også pkt. 2 "Det skal du vide, før du begynder at få Privigen").

➔ Fortæl det til din læge før behandlingen.

Privigen indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 2,3 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. 100 ml, svarende til 0,12 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Privigen

Privigen er udelukkende beregnet til infusion i en åre (intravenøs infusion) og indgives normalt af din læge eller sygeplejersken. Din læge beregner den rette dosis for dig under hensyntagen til din vægt, de specifikke omstændigheder, der er angivet under pkt. 2 "Advarsler og forsigtighedsregler", og responsen på behandlingen. Dosisberegningen for børn og unge patienter foregår ikke anderledes, end den gør for voksne. I begyndelsen får du indgivet Privigen ved en langsom indgivelseshastighed. Hvis du tåler denne godt, kan din læge gradvist øge indgivelseshastigheden.

Hvis du har fået for meget Privigen

Det er meget usandsynligt, at der forekommer overdosering, da Privigen normalt indgives under lægelig overvågning. Hvis du, på trods af dette, får indgivet mere Privigen, end du skulle, bliver dit blod for tykt (hyperviskøst), hvilket kan forøge risikoen for at udvikle blodpropper. Dette kan især ske,

hvis du er en patient, der er i risikogruppe, hvis f.eks. du er ældre eller lider af en hjerte- eller nyresygdom. Fortæl det til lægen, hvis du har nogen helbredsproblemer eller sygdomme

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Mulige bivirkninger kan reduceres eller endda undgås ved at indgive Privigen ved en langsom indgivelseshastighed. Sådanne bivirkninger kan forekomme, selvom du tidligere har fået indgivet humane immunglobuliner (antistoffer) og har tålt dem godt.

I sjældne og isolerede tilfælde er der set de følgende bivirkninger med immunglobulinpræparater:

- alvorlige overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. et pludseligt blodtryksfald eller anafylaktisk chok (du kan f.eks. føle dig svimmel, ør, besvime i stående tilstand, føle kulde i hænder og fødder, mærke en unormal hjertebanken eller brystsmerte eller have et sløret syn), selv når du ikke har haft overfølsomhedsreaktioner ved tidligere infusioner
 - ➔ fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker sådanne tegn under infusionen af Privigen. Han eller hun vil beslutte, om infusionshastigheden skal sænkes, eller om infusionen skal stoppes helt.
- dannelse af blodpropper, som kan blive ført væk med blodcirkulationen (tromboemboliske reaktioner), og som kan resultere i f.eks.: blodprop i hjertet (hjerteinfarkt) (hvis du f.eks. får pludselige brystmerter eller er stakåndet), slagtilfælde (hvis du f.eks. får pludselige anfald af muskelsvaghed, mærker følelsesløshed og/eller manglende balance, nedsat opmærksomhed eller talebesvær), blodpropper i lungerne (f.eks. hvis du har brystmerter, vejrtrækningsbesvær eller hoster blod op), blodprop i dybtliggende vene (dyb venetrombose) (f.eks. hvis du rødmen, føler varme, smerter, ømhed eller hæver på det ene eller begge ben),
- brystmerter, gener i brystet, smerter, når du trækker vejret, på grund af transfusionsrelateret lungesygdom (TRALI)
 - ➔ fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du har nogen af ovenstående symptomer. Alle, der oplever sådanne symptomer, skal omgående transporteres til skadestuen på et hospital for at blive evalueret og behandlet
- midlertidig ikke-smitsom meningitis (reversibel aseptisk meningitis)
 - ➔ fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever følgende symptomer: kraftig hovedpine, stiv nakke, døsighed, feber, øget lysfølsomhed i øjet (fotofobi), kvalme og opkastning. Disse symptomer kan være tegn på aseptisk meningitis, som er en ikke-smitsom betændelsestilstand i de beskyttende hinder omkring hjernen og rygmarven. Hvis du får tilbagevendende aseptisk meningitis under behandlingen med intravenøse immunglobuliner, vil lægen spørge dig om nye eller forværrede symptomer, som kan være tegn på udvikling af hævelser i hjernen (hjerneødem). Lægen vil vurdere, om der er brug for yderligere undersøgelser, og om infusion af Privigen skal fortsættes.
- forhøjet blodkreatinin
- protein i urinen (proteinuri)
- akut nyresvigt
- forbigående fald i de røde blodlegemer (reversibel hæmolytisk anæmi/hæmolyse), blodmangel (anæmi), lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni), varierende størrelse af røde blodlegemer (anisocytose) (herunder små røde blodlegemer (mikrocytose)).

Bivirkninger, observeret i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring, præsenteret med faldende hyppighed:

Meget almindelige: (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

Hovedpine (herunder sinus-hovedpine, migræne, hovedgener, spændingshovedpine), smerter, (herunder rygmerter, smerter i arme og ben, smerter i led og knogler (artralgi), nakkesmerter, ansigtssmerter), feber (herunder kuldegysninger), influenzalignende sygdom (herunder løbende næse, (nasofaryngitis), smerter i hals og svælg (pharyngolaryngeal smerte), blærer i mund og hals (oropharyngeal blæredannelse), tæthed i halsen.

Almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

Midlertidigt fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse, herunder hæmolytisk anæmi)^β, fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni), overfølsomhed, svimmelhed (herunder vertigo), forhøjet blodtryk ((hypertension), rødmen (herunder hedeture, hyperæmi), hypotension (herunder nedsat blodtryk), åndenød (dyspnø, herunder smerter i brystet, ubehag i brystet, smertefuld vejrtrækning), kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, hudlidelse (herunder hududslæt, kløe, nældefeber (urticaria), makulo-papuløst udslæt, rødmen i huden (erytem), afskalning af huden), smerter i musklerne (herunder muskelkramper og stivhed), træthed, fysisk svaghed (asteni), svaghed i musklerne.

Rutinemæssige laboratorieprøver kan afsløre ændringer af leverfunktioner (hyperbilirubinæmi samt ændringer i blodtallet (f.eks. Coombs' (direkte) test positiv), forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet blodlaktatdehydrogenase).

Ikke almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

Midlertid, ikke-infektøs meningitis (reversibel, aseptisk meningitis), uregelmæssig form af de røde blodlegemer (mikroskopisk fund), tilstedeværelse af et højt antal blodplader i blodet (trombocytose), søvnighed, rysten (tremor), palpitationer, takykardi, tromboemboliske hændelser, manglende blodcirkulation i underbenene, hvilket f.eks. kan medføre smerter ved gang (perifer vaskulær sygdom), tilstedeværelse af for meget serumprotein i urinen (proteinuri, herunder forhøjet blodkreatinin), smerter på injektionsstedet (herunder ubehag på infusionsstedet).

I enkelte tilfælde (efter markedsføring) er følgende observeret hos patienter, som blev behandlet med Privigen: unormalt lavt niveau af specifikke hvide blodlegemer kaldet neutrofiler (nedsat antal neutrofiler), anafylaktisk shock, smertefuld vejrtrækning på grund af transfusionsrelateret lungeskade (TRALI) og akut nyrsvigt.

^β Der blev set væsentlig færre tilfælde af hæmolytisk anæmi efter afslutningen af et kontrolleret klinisk studie på grund af forbedringer i fremstillingen af Privigen.

➔ Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Se også pkt. 2 "Det skal du vide, før du begynder at få Privigen" for at få yderligere oplysninger om forhold, som øger risikoen for at få bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og flaskens etiket efter Anv. før. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Da injektionsvæsken ikke indeholder konserveringsmidler, skallægen eller sygeplejersken infundere den, så hurtigt som muligt efter åbning af flasken.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar flasken i yderkarton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler, der flyder rundt i opløsningen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Privigen indeholder:

- **Aktivt stof:** humant normalt immunglobulin (antistoffer af typen IgG). Privigen indeholder 100 mg/ml (10 %) humant protein, hvoraf mindst 98 % er IgG.
Den omtrentlige procentdel af IgG-subklasser er som følger:
IgG₁ 69 %
IgG₂ 26 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 2 %
Dette lægemiddel indeholder spormidler af IgA (ikke mere end 25 mikrogram/ml).
- **Øvrige indholdsstoffer** (hjælpesoffer): aminosyren prolin, vand til injektionsvæsker og saltsyre eller natriumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Privigen er en infusionsvæske.

Injektionsvæsken er klar eller let uigennemsigtig og farveløs til lysegul.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml eller 40 g/400 ml),
3 hætteglas (10 g/100 ml eller 20 g/200 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

CSL Behring GmbH

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

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: +49 619 07584810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dosering og indgivelsesmåde

Doseringsanbefalingerne fremgår af tabellen nedenfor:

Indikation	Dosis	Injektionshyppighed
Substitutionsbehandling		
Primær immundefektsyndromer (PID)	initialdosis: 0,4-0,8 g/kg legemsvægt vedligeholdelsesdosis: 0,2-0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 6 g/l
Sekundære immundefekter	0,2-0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 6 g/l
Immunmodulation		
Primær immun trombocytopeni (ITP)	0,8-1,0 g/kg legemsvægt eller 0,4 g/kg legemsvægt/dag	på dag 1 - gentages evt. én gang inden for 3 dage i 2 til 5 dage
– Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg legemsvægt/dag	i 5 dage
– Kawasaki sygdom	2,0 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)	startdosis: 2 g/kg legemsvægt vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	fordelt over 2 til 5 dage hver 3. uge fordelt over 1 til 2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdosis: 2 g/kg legemsvægt vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt eller 2 g/kg legemsvægt	i løbet af 2 til 5 på hinanden følgende dage hver 2. til 4. uge eller hver 4. til 8. uge over 2 til 5 dage

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Humant normalt immunglobulin skal infunderes intravenøst ved en initial infusionshastighed på 0,3 ml/kg/time i ca. 30 minutter. Hvis infusionshastigheden tåles godt, kan den gradvist øges til 4,8 ml/kg legemsvægt/time.

Hos PID-patienter, som har tolereret infusionshastigheden på 4,8 ml/kg legemsvægt/time godt, kan hastigheden gradvist øges til et maksimum på 7,2 ml/kg legemsvægt/time.

Hvis fortynding forud for infusion ønskes, kan Privigen fortyndes med 5 % glucoseopløsning til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 %).

Særlige forholdsregler

Ved bivirkninger skal enten infusionshastigheden reduceres eller infusionen seponeres. Det anbefales kraftigt at notere præparatets navn og batchnummer, hver gang Privigen administreres til en patient for at registrere forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført herunder.

Regler for destruktion og anden håndtering

Lægemidlet skal have rum- eller legemstemperatur før brug. Der skal anvendes en separat infusionsslange til administration af Privigen. Perforér altid proppen i midten i det markerede område. Injektionsvæsken skal være klar eller let opaliserende og farveløs eller lysegul. Injektionsvæsker, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Hvis der ønskes fortynding, anbefales 5 % glucoseopløsning. For at opnå en immunglobulinkoncentration på 50 mg/ml (5 %) skal Privigen 100 mg/ml (10 %) fortyndes med et tilsvarende volumen glucoseopløsning. Aseptisk teknik skal strengt overholdes under fortyndingen af Privigen.

Når hætteglasset er åbnet under aseptiske forhold, skal indholdet anvendes omgående. Da injektionsvæsken ikke indeholder konserveringsmidler, skal Privigen infunderes så snart som muligt. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.