

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Privigen 100 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (Normální lidský imunoglobulin) (IVIg)*

Jeden ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 100 mg

(čistota nejméně 98 % IgG)

Jedna injekční lahvička s 25 ml roztoku obsahuje: 2,5 g immunoglobulinum humanum normale

Jedna injekční lahvička s 50 ml roztoku obsahuje: 5 g immunoglobulinum humanum normale

Jedna injekční lahvička se 100 ml roztoku obsahuje: 10 g immunoglobulinum humanum normale

Jedna injekční lahvička s 200 ml roztoku obsahuje: 20 g immunoglobulinum humanum normale

Jedna injekční lahvička s 400 ml roztoku obsahuje: 40 g immunoglobulinum humanum normale

Rozdělení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Maximální obsah IgA je 25 mikrogramů/ml.

*Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

Privigen obsahuje přibližně 250 mmol/l (rozmezí: 210 až 290) prolinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Roztok je čirý nebo slabě opalescentní a bezbarvý až bleděžlutý.

Privigen je izotonický s přibližnou osmolalitou 320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba dospělých a dětí a dospívajících (0-18 let) u:

- Syndromů primárního imunodeficitu (PID) s poruchou tvorby protilátek (viz bod 4.4).
- Sekundárních imunodeficitů (SID) u pacientů trpících závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou, a buď s prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF) * nebo s hladinou IgG v séru <4 g/l.

* PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátky IgG u pneumokokových vakcín s polysacharidovým a polypeptidovým antigenem.

Imunomodulace u dospělých a dětí a dospívajících (0-18 let) u:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickým výkonem k úpravě počtu trombocytů.
- Guillainova-Barrého syndromu.
- Kawasakiho choroby (souběžně s kyselinou acetylsalicylovou; viz bod 4.2).
- Chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP). Zkušenosti s použitím intravenózních imunoglobulinů u dětí s CIDP jsou omezené.
- Multifokální motorické neuropatie (MMN).

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční léčba musí být zahájena a sledována lékařem se zkušeností s léčbou imunodeficitu.

Dávkování

Velikost dávky a režim dávkování závisí na indikaci.

U substituční léčby může být nutné přizpůsobit dávkování individuálně pro každého pacienta v závislosti na klinické odpovědi. Dávka na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Jako vodítko mohou posloužit níže uvedené režimy dávkování.

Substituční léčba u syndromů primárního imunodeficitu (PID)

Při tomto režimu dávkování má být dosaženo minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu (měřené před podáním další infuze) nejméně 6 g/l nebo normálního referenčního rozmezí pro danou věkovou populaci. Rovnováhy může být dosaženo za 3 až 6 měsíců po zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4 až 0,8 g/kg tělesné hmotnosti (TH) v jedné dávce následována alespoň 0,2 g/kg TH každé 3 až 4 týdny.

K dosažení minimální hladiny IgG 6 g/l v rovnovážném stavu je zapotřebí řádově dávka 0,2 až 0,8 g/kg TH/měsíc. Interval mezi jednotlivými dávkami po dosažení rovnovážného stavu se pohybuje v rozmezí 3 až 4 týdnů. Minimální hladiny IgG musejí být měřeny a hodnoceny s ohledem na výskyt infekce. Ke snížení četnosti bakteriálních infekcí může být nutné zvýšit dávkování a usilovat o dosažení vyšších minimálních hladin.

Sekundární imunodeficity (jak jsou definovány v bodě 4.1)

Dávkovací režim má dosáhnout minimální hladiny IgG (měřeno před další infuzí) nejméně 6 g/l nebo normálního referenčního rozmezí pro danou věkovou populaci. Doporučená dávka je 0,2 - 0,4g/kg TH každé tři až čtyři týdny.

Minimální hladiny IgG musejí být měřeny a hodnoceny ve spojení s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena tak, aby byla dosažena optimální ochrana před infekcí. U pacientů s přetrvávající infekcí může být nutné zvýšení dávky; pokud pacient zůstane bez infekce, lze zvážit snížení dávky.

Primární imunitní trombocytopenie (ITP)

Existují dva alternativní léčebné postupy:

- 0,8 až 1 g/kg TH podané v den 1; tato dávka může být jednou znovu podána do 3 dnů
- 0,4 g/kg TH denně po dobu 2 až 5 dnů.

Při relapsu je možno léčbu opakovat.

Guillainův-Barrého syndrom

0,4 g/kg TH/den po dobu 5 dnů (možné opakovat dávkování v případě relapsu).

Kawasakiho choroba

2,0 g/kg TH má být podáno jako jednorázová dávka. Souběžně mají být pacienti léčeni kyselinou acetylsalicylovou.

*Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)**

Doporučená počáteční dávka je 2 g/kg TH v dílčích dávkách během 2 - 5 po sobě následujících dnů s následnými udržovacími dávkami 1 g/kg TH během 1 - 2 po sobě následujících dnů každé 3 týdny. Léčebný účinek má být vyhodnocen po každém cyklu. Pokud po 6 měsících není pozorován žádný léčebný účinek, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, dlouhodobá léčba má podléhat rozhodnutí lékaře na základě odpovědi pacienta na léčbu. Může být nutné upravit dávkování a léčebné intervaly podle individuálního průběhu onemocnění.

Multifokální motorická neuropatie (MMN)

Počáteční dávka: 2 g/kg podávaná během 2 až 5 po sobě následujících dnů.

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů.

Léčebný účinek má být vyhodnocen po každém cyklu. Pokud po 6 měsících není pozorován dostatečný účinek léčby, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, dlouhodobá léčba má podléhat rozhodnutí lékaře na základě odpovědi pacienta na léčbu. Může být nutné upravit dávkování a intervaly podle individuálního průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
Substituční léčba		
Syndromy primárního imunodeficitu (PID)	počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg tělesné hmotnosti (TH) udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg TH	každé 3 až 4 týdny k dosažení minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu nejméně 6 g/l
Sekundární imunodeficity (jak jsou definovány v bodě 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg TH	každé 3 až 4 týdny k dosažení minimálních hladin IgG nejméně 6 g/l
Imunomodulace		
Primární imunitní trombocytopenie (ITP)	0,8 - 1 g/kg TH nebo 0,4 g/kg TH/den	1. den, lze jedenkrát opakovat během 3 dnů po dobu 2 až 5 dnů
Guillainův-Barrého syndrom	0,4 g/kg TH/den	po dobu 5 dnů
Kawasakiho choroba	2 g/kg TH	jako jednorázová dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)*	počáteční dávka: 2 g/kg TH udržovací dávka: 1 g/kg TH	v rozdělených dávkách po dobu 2 - 5 dnů každé 3 týdny po dobu 1 - 2 dnů
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	počáteční dávka: 2 g/kg TH udržovací dávka: 1 g/kg TH nebo 2 g/kg TH	po dobu 2 až 5 po sobě následujících dnů každé 2 až 4 týdny nebo každých 4 až 8 týdnů po dobu 2 až 5 dnů

*Dávka vychází z dávky použité v klinických studiích s Privigenem. Délka léčby přesahující 25 týdnů závisí na rozhodnutí lékaře na základě odezvy pacienta a reakce na udržovací léčbu v dlouhodobém horizontu. Dávkování a intervaly bude možná nutné upravit v závislosti na individuálním průběhu

nemoci.

Pediatrická populace

Vzhledem k tomu, že dávkování pro jednotlivé indikace je vztaženo na tělesnou hmotnost a upravováno podle klinického výsledku, dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let) se neliší od dávkování pro dospělé.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné důkazy vyžadující úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávky není nutná, pokud není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Starší populace

Žádná úprava dávky není nutná, pokud není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Privigen je třeba podat intravenózní infuzí s počáteční rychlostí 0,3 ml/kg TH/hod po dobu přibližně 30 min. Je-li dobře snášen (viz bod 4.4), lze rychlost podání postupně zvýšit na 4,8 ml/kg TH/hod.

U pacientů s primárním imunodeficitem, kteří dobře snášeli rychlost podání infuze 4,8 ml/kg TH/hod, lze rychlost postupně zvýšit na maximálně 7,2 ml/kg TH/hod.

Pokud je před infuzí žádoucí zředění, může být Privigen zředěn 5% roztokem glukózy na konečnou koncentraci 50 mg/ml (5 %). Pokyny viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku (lidské imunoglobuliny) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1 (viz také bod 4.4).

U pacientů se selektivním deficitem IgA, u kterých se vyvinuly protilátky proti IgA, může dojít k anafylaxii po podání přípravku obsahujícího IgA.

Pacienti s hyperprolinémií typu I nebo II.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Některé závažné nežádoucí účinky mohou souviset s rychlostí podání infuze. Je třeba přesně dodržovat doporučenou rychlost podávání infuze, která je uvedena v bodě 4.2. Po dobu podávání infuze je třeba pacienty pečlivě sledovat a věnovat pozornost případnému výskytu jakýchkoliv reakcí.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- v případě příliš rychlého podávání infuze,
- u pacientů s hypogamaglobulinémií nebo agamaglobulinémií, s nebo bez IgA deficitu,
- u pacientů, kterým je normální lidský imunoglobulin podáván poprvé, nebo ve vzácných případech přechodu na jiný přípravek obsahující normální lidský imunoglobulin, nebo uplynula-li od předchozí infuze dlouhá doba.

Případným komplikacím lze často předejít tak, že se přesvědčíme:

- že pacienti nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin, a sice pomalým podáním přípravku na začátku (0,3 ml/kg TH /hod.),
- že se u pacientů pečlivě sleduje výskyt jakýchkoliv příznaků po celou dobu infuze. Zvláště

pacienti, kteří dosud nedostávali normální lidský imunoglobulin, a pacienti převedení z jiného přípravku obsahujícího intravenózní imunoglobulin (IVIg) musí být sledováni v průběhu první infuze a první hodinu po první infuzi, aby byly zachyceny případné známky nežádoucích účinků. Totéž platí, uplynula-li od předchozí infuze dlouhá doba. Všechny ostatní pacienty je třeba sledovat nejméně po dobu 20 minut po podání.

V případě nežádoucího účinku je nutné buď snížit rychlost podávání, nebo infuzi zastavit. Léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Intravenózní podávání imunoglobulinů u všech pacientů vyžaduje

- dostatečnou hydrataci před započatím podávání infuze s intravenózními imunoglobuliny,
- sledování výdeje moči,
- sledování hladiny kreatininu v séru,
- vyvarování se současného podávání kličkových diuretik (viz bod 4.5).

U pacientů trpících diabetem mellitus, u nichž je vyžadováno zředění přípravku Privigen na nižší koncentrace, je třeba vzít v úvahu přítomnost glukózy v doporučeném přípravku pro ředění.

Hypersenzitivita

Pravé hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Mohou se vyskytnout u pacientů s protilátkami proti IgA.

Léčba intravenózními imunoglobuliny není indikována u pacientů se selektivním deficitem IgA, kde deficit IgA je jediná sledovaná abnormalita.

Vzácně může lidský normální imunoglobulin způsobit pokles krevního tlaku s anafylaktoidní reakcí, dokonce i u pacientů, kteří tolerovali předchozí léčbu lidským normálním imunoglobulinem.

V případě šoku je třeba použít standardní lékařské postupy pro jeho léčbu.

Hemolytická anémie

Intravenózně podávané imunoglobuliny mohou obsahovat protilátky proti krevním skupinám, které účinkují jako hemolysiny a *in vivo* vyvolávají obalení červených krvinek imunoglobulinem, což způsobuje pozitivní přímý antiglobulinový test (Coombsův test) a vzácně i hemolýzu. Hemolytická anémie se může vyvinout následně po léčbě intravenózně podávanými imunoglobuliny následkem zvýšené sekvestrace červených krvinek. Výrobní postup přípravku Privigen zahrnuje krok imunoafinitní chromatografie (IAC), který specificky redukuje protilátky proti krevní skupině A a B (izoaglutininy A a B). Klinické údaje s přípravkem Privigen, vyrobený krokem IAC, ukazují statisticky významné snížení hemolytické anémie (viz bod 4.8 a bod 5).

Vyskytly se ojedinělé případy renální dysfunkce/selhání nebo diseminované intravaskulární koagulace a úmrtí spojené s hemolýzou.

Následující rizikové faktory jsou spojované se vznikem hemolýzy: vysoké dávky, podané buď v jedné dávce, nebo rozdělené do více dnů; jiná krevní skupina než 0 a základní zánětlivý stav. Jelikož tato příhoda byla často hlášena u pacientů s jinou krevní skupinou než 0, kteří dostávají vysoké dávky v jiných indikacích než PID, je doporučována zvýšená opatrnost. Hemolýza byla vzácně popsána u pacientů na substituční léčbě PID.

Příjemci intravenózně podávaných imunoglobulinů mají být sledováni s ohledem na klinické příznaky hemolýzy. Pokud se známky a/nebo příznaky hemolýzy objeví v průběhu nebo po infuzi IVIg, ošetřující lékař zváží přerušení léčby IVIg (viz též bod 4.8).

Syndrom aseptické meningitidy (SAM)

V souvislosti s léčbou intravenózně podávanými imunoglobuliny byl popsán výskyt syndromu aseptické meningitidy. Syndrom obvykle propuká během několika hodin až 2 dnů po léčbě intravenózně podávanými imunoglobuliny. Vyšetření mozkomíšního moku často vykazuje pleocytózu až několika tisíců buněk na mm³, převážně z granulocytární řady, a zvýšenou hodnotu proteinů až na několik set mg/dl.

SAM se může častěji vyskytnout v případě léčby vysokými dávkami (2 g/kg TH) intravenózně

podávaných imunoglobulinů.

Pacienti vykazující tyto známky a příznaky mají podstoupit důkladné neurologické vyšetření, včetně vyšetření mozkomíšního moku, aby se vyloučily další příčiny meningitidy.

Přerušení intravenózního podávání imunoglobulinů IVIg vedlo k remisi SAM během několika dnů bez následků.

Tromboembolismus

Existuje klinický důkaz o tom, že existuje spojení mezi intravenózním podáváním imunoglobulinů a tromboembolickými příhodami, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie a hluboké žilní trombózy, u nichž se předpokládá, že budou souviset s relativním zvýšením krevní viskozity během vysokého přívodu imunoglobulinu u ohrožených pacientů. Při předepisování intravenózně podávaných imunoglobulinů a jejich podávání infuzí u obézních pacientů a pacientů s již preexistujícími rizikovými faktory trombotických příhod (jako jsou pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a vaskulární onemocnění nebo trombotické epizody v anamnéze, pacienti se získanými či zděděnými trombofilickými poruchami, pacienti s prodlouženými dobami imobilizace, pacienti s hypovolémií závažného stupně, pacienti s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve) je třeba postupovat opatrně.

U pacientů s rizikem vzniku tromboembolických nežádoucích účinků se musí přípravky s intravenózně podávanými imunoglobuliny podávat minimální rychlostí infuze a v minimální možné dávce na základě klinického posouzení.

Akutní selhání ledvin

Případy akutního selhání ledvin byly hlášeny u pacientů léčených IVIg přípravky. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, jako například již existující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolémie, nadváha, současné podávání nefrotoxických léčivých přípravků nebo věk nad 65 let.

Před infuzí IVIg mají být vyhodnoceny renální parametry, zejména u pacientů, u kterých se předpokládá potenciálně zvýšené riziko rozvoje akutního selhání ledvin, a dále poté ve vhodných intervalech.

V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušeni léčby IVIg. I když tyto případy renální dysfunkce a akutního selhání ledvin byly spojovány s použitím mnoha registrovaných IVIg přípravků obsahujících různé pomocné látky, jako jsou sacharóza, glukóza a maltóza, u přípravků obsahujících sacharózu jako stabilizátor, představovaly nepoměrně velký podíl z celkového počtu. U rizikových pacientů, by proto mělo být zváženo použití přípravků IVIg, které neobsahují sacharózu. Privigen neobsahuje sacharózu, maltózu nebo glukózu.

U pacientů ohrožených akutním selháním ledvin by se měly přípravky s intravenózními imunoglobuliny podávat minimální možnou rychlostí infuze a v minimální možné dávce na základě klinického posouzení.

Akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí (TRALI)

U pacientů přijímajících intravenózní imunoglobuliny byly hlášeny případy akutního nekardiogenního plicního edému (akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí, TRALI). TRALI je charakterizován těžkou hypoxií, dušností, tachypnoí, cyanózou, horečkou a hypotenzí. Příznaky TRALI se typicky vyvíjejí během nebo do 6 hodin od transfuze, často během 1-2 hodin.

Proto musí být příjemci IVIg sledováni a infuze IVIg musí být okamžitě zastavena v případě plicních nežádoucích účinků. TRALI je potenciálně život ohrožující stav vyžadující okamžitou léčbu na jednotce intenzivní péče.

Interference se sérologickým testováním

Přechodné zvýšení různých pasivně přenesených protilátek v pacientově krvi po injekční aplikaci imunoglobulinů může způsobit falešně pozitivní výsledky sérologického testování.

Pasivní přenos protilátek proti antigenům červených krvinek, např. A, B, D, může interferovat s některými sérologickými testy na protilátky červených krvinek, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Infekční agens

Přípravek Privigen je vyrobený z lidské plazmy. Standardní opatření na zabránění infekce způsobené používáním léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy spočívají v pečlivé volbě dárců, screeningu jednotlivých dárcovských odběrů a shromáždění plazmy s ohledem na konkrétní markery infekce a začlenění efektivních výrobních kroků pro inaktivaci/odstranění virů. Navzdory tomu, když se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To se vztahuje i na dosud neznámé nebo nyní se objevivší viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření se považují za efektivní pro obalené viry, jako jsou virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV), a pro neobalené viry, jako jsou virus hepatitidy A (HAV) a parvovirus B19.

Existují povzbudivé klinické zkušenosti ohledně potlačení přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 díky imunoglobulinům a rovněž se předpokládá, že obsah protilátek významně přispívá k virové bezpečnosti.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 2,3 mg sodíku v 100 ml, což odpovídá 0,12 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Ačkoli jsou k dispozici jen omezené údaje, očekává se, že pro pediatrickou populaci budou platit stejná upozornění, opatření a rizikové faktory. Z poregistračních hlášení vyplývá, že indikace vysokých dávek intravenózního imunoglobulinu u dětí, zejména Kawasakiho choroba, se pojí se zvýšeným výskytem hlášení hemolytických reakcí v porovnání s jinými indikacemi intravenózního imunoglobulinu u dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Oslabené živé virové vakcíny

Podání imunoglobulinu může po dobu minimálně 6 týdnů a maximálně 3 měsíců snížit účinnost oslabených živých virových vakcín, jako např. proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím. Mezi podáním tohoto léčivého přípravku a vakcinací oslabenou živou virovou vakcínou má uplynout interval 3 měsíců. V případě spalniček může toto snížení účinnosti trvat až 1 rok. Proto by měli být pacienti očkováni proti spalničkám vyšetření na protilátky.

Kličková diuretika

Vyvarujte se současného podávání kličkových diuretik.

Pediatrická populace

Ačkoli jsou dostupné jen omezené údaje, předpokládá se, že stejné interakce se mohou vyskytnout u pediatrické populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Proto je třeba zvýšené opatrnosti při podávání tohoto přípravku těhotným ženám a kojícím matkám. Bylo prokázáno, že intravenózní imunoglobuliny procházejí placentou se vzrůstající tendencí během třetího trimestru. Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění průběhu těhotenství nebo plodu a novorozence.

Experimentální studie s pomocnou látkou prolin prováděné na zvířatech neprokázaly žádnou přímou či

nepřímou toxicitu ovlivňující těhotenství, vývoj embrya a plodu.

Kojení

Imunoglobuliny jsou vylučovány do mateřského mléka a mohou přispívat k ochraně novorozence před patogeny, které se dostávají do těla přes sliznice.

Fertilita

Na základě klinických zkušeností s podáváním imunoglobulinů nelze očekávat žádné nepříznivé ovlivnění plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Privigen má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, např. závat' (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se během léčby projeví nežádoucí účinky, musejí před řízením nebo obsluhou strojů vyčkat jejich odeznění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Občas může dojít k výskytu nežádoucích účinků, jako jsou např. zimnice, bolest hlavy, závat', horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, bolest kloubů, nízký krevní tlak a středně silná bolest v dolní části zad v souvislosti s intravenózním podáním lidského imunoglobulinu.

Vzácně mohou normální lidské imunoglobuliny vyvolat náhlý pokles krevního tlaku a v jednotlivých případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy se při předchozím podání u pacienta nevyskytly žádné známky hypersenzitivity.

Při podání normálního lidského imunoglobulinu byly zaznamenány případy reverzibilní aseptické meningitidy a vzácně případy přechodných kožních reakcí (včetně kožního lupus erythematodes - frekvence není známa).

Reverzibilní hemolytické reakce byly pozorovány zejména při imunomodulační léčbě pacientů s krevní skupinou A, B nebo AB. Vzácně se může vyskytnout hemolytická anémie vyžadující transfuzi po léčbě vysokou dávkou intravenózně podávaných imunoglobulinů (viz bod 4.4).

Bylo pozorováno zvýšení hladiny kreatininu a/nebo akutní renální selhání.

Velmi vzácné: Akutní poškození plic v souvislosti s transfuzí (TRALI) a tromboembolické reakce, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie a hluboké žilní trombózy.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bylo provedeno sedm klinických studií s Privigenem, které zahrnovaly pacienty s PID, s ITP a s CIDP. Do hlavní studie PID bylo zařazeno a léčeno Privigenem 80 pacientů. Z nich, 72 dokončilo 12 měsíců léčby. Do rozšířené studie PID bylo zařazeno 55 pacientů, kterým byl podáván Privigen. Dvě studie ITP byly provedeny každá s 57 pacienty. Další klinická studie byla provedena s 11 pacienty s PID v Japonsku. Dvě studie CIDP byly provedeny u 28 a 207 pacientů.

Většina nežádoucích účinků (NÚ) pozorovaných v těchto sedmi klinických studiích byla mírného až středně závažného stupně.

V následující tabulce je uveden přehled nežádoucích účinků pozorovaných v sedmi klinických studiích kategorizovaných podle MedDRA tříd orgánových systémů (SOC), preferovaných termínů úrovně (PT) a frekvence.

Frekvence výskytu byly hodnoceny podle následujících konvencí: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), Vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), Velmi vzácné

(<1/10000). Pro spontánní post-marketingové NÚ je frekvence podávání zpráv zařazena do kategorie není známo.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesajících frekvencí.

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Infekce a infestace	Aseptické meningitidy	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie, hemolýza (včetně hemolytické anémie) ^β , leukopenie	Časté	Méně časté
	Anizocytóza (včetně mikrocytózy)	Méně časté	Méně časté
	Trombocytóza		Vzácné
	Snížený počet neutrofilů	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	Méně časté
	Anafylaktický šok	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy (včetně bolesti vedlejších nosních dutin, migrény, dyskomfortu hlavy, tenzní bolesti hlavy)	Velmi časté	Velmi časté
	Závratě (včetně vertiga)	Časté	Méně časté
	Ospalost	Méně časté	Méně časté
	Tremor		Vzácné
Srdeční poruchy	Palpitace, tachykardie	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy	Vysoký krevní tlak, návaly (včetně návalů horka, hyperemie)	Časté	Méně časté
	Hypotenze		Vzácné
	Tromboembolické příhody, vaskulitida (včetně periferních cévních poruch)	Méně časté	Vzácné
	Akutní poškození plic v souvislosti s transfúzí	Není známo	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (včetně bolesti na hrudi, nepříjemných pocitů na hrudníku, bolestivého dýchání)	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, průjem	Časté	Časté
	Bolest břicha		Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinémie	Časté	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění (včetně vyrážky, svědění, kopřivky, makulopapulární vyrážky, erytému, exfoliace kůže)	Časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (včetně svalové křeče, svalové ztuhlosti, muskuloskeletální bolesti)	Časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi	Méně časté	Vzácné
	Akutní selhání ledvin	Není známo	Není známo

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest (včetně bolesti zad, bolesti končetin, bolesti kloubů, bolesti šíje, bolesti obličeje), horečky (včetně zimnice), onemocnění podobné chřipce (včetně nazofaryngitidy, faryngolaryngeální bolesti, orofaryngeálních puchýřů, pocit sevření v hrdle)	Velmi časté	Časté
	Únava	Časté	Časté
	Slabost (včetně svalové slabosti)		Méně časté
	Bolest v místě vpichu injekce (včetně diskomfortu v místě infuze)	Méně časté	Vzácné
Vyšetření	Snížený hemoglobin (včetně snížení počtu červených krvinek, snížení hematokritu), pozitivní Coombsův přímý test, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Časté	Méně časté

^β Frekvence se počítá na základě studií ukončených před implementací kroku redukce izoaglutininu pomocí Imunoafinitní chromatografie (IAC) ve výrobě přípravku Privigen. V peregistrační studii bezpečnosti: "Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the privigen Safety profile in Children with CIDP - An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US", hodnotící údaje 7 759 pacientů, kteří dostávali přípravek Privigen identifikující 4 případy hemolytické anémie po IAC oproti 9 439 pacientům, kteří dostávali přípravek Privigen, identifikující 47 případů hemolytické anémie před IAC (výchozí), 89% statisticky významné snížení celkové četnosti výskytu pravděpodobné hemolytické anémie se ukázalo na základě poměru četnosti výskytu 0,11; nastaveno pro ne/ambulantní pacienty, věk, pohlaví, dávku přípravku Privigen a indikaci pro použití přípravku Privigen (při předpokládané hodnotě $p < 0,01$). Možné případy hemolytické anémie byly definovány kódem pro propuštění z nemocnice Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN)-9 nebo MKN-10, specifickým pro hemolytickou anémii. Možné případy hemolytické anémie obsahovaly nespecifickou transfuzní reakci definovanou pomocí kódu propuštění z nemocnice MKN-9 nebo MKN-10 nebo zjištění požadavku na stanovení haptoglobinu, přímého antiglobulinového testu nebo nepřímého antiglobulinového testu prováděných při vyšetření hemolytické anémie během hospitalizace.

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens a další podrobnosti o rizikových faktorech, viz bod 4.4.

Pediatrická populace

V klinických studiích Privigen u pediatrických pacientů se frekvence, povaha a závažnost nežádoucích účinků nelišily u dětí a dospělých.

Z peregistračních hlášení vyplývá, že podíl případů hemolýzy na všech hlášených případech u dětí je mírně vyšší než u dospělých. Další informace o rizikových faktorech a doporučeném sledování viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může mít za následek přetížení tekutinami a hyperviskozitu, zvláště u rizikových pacientů, včetně starších pacientů a pacientů s poškozením srdce nebo s poruchou funkce ledvin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hyperimunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární aplikaci, ATC kód: J06BA02.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v normální populaci. Obvykle se připravuje ze sdružené plazmy nejméně od 1 000 dárců. Má distribuci podtříd imunoglobulinu G proporcčně blízkou distribuci v přirozené lidské plazmě. Podáváním odpovídajících dávek tohoto léčivého přípravku lze normalizovat abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G, a tím pomáhat proti infekcím.

Mechanismus působení v jiných indikacích, než je substituční léčba, není zcela objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Privigen byla hodnocena v 7 prospektivních, otevřených, multicentrických studiích s jedním ramenem prováděných v Evropě (studie ITP, PID a CIDP), v Japonsku (studie PID a CIDP) a v USA (studie PID a CIDP).

Další údaje o bezpečnosti byly shromážděny v observační, multicentrické, poregistrační studii bezpečnosti (PASS) u pacientů s různými imunologickými stavy, prováděné v USA.

PID

Do pivotní studie PID bylo zařazeno celkem 80 pacientů ve věku mezi 3 a 69 lety. Devatenáct dětí (3 až 11 let), 12 dospívajících (12 až 16 let) a 49 dospělých bylo léčeno přípravkem Privigen po dobu 12 měsíců. Bylo podáno 1038 infuzí, 272 (u 16 pacientů) v třítydenním režimu a 766 (u 64 pacientů) ve čtyřtydenním režimu. Medián dávek podaných v třítydenním léčebném režimu byl téměř shodný s mediánem dávek podaných ve čtyřtydenním režimu (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg tělesné hmotnosti).

Prodloužené studie PID se účastnilo celkem 55 pacientů ve věku mezi 4 a 81 lety. Třináct dětí (3 až 11 let), 8 dospívajících (12 až 15 let) a 34 dospělých bylo léčeno přípravkem Privigen po dobu 29 měsíců. Bylo podáno 771 infuzí a medián podané dávky činil 492,3 mg IgG/kg tělesné hmotnosti.

ITP

V pivotní studii ITP byly celkem 57 pacientům ve věku mezi 15 a 69 lety podány 2 infuze přípravku Privigen, tj. celkový počet 114 infuzí. Naplánovaná dávka 1 g/kg tělesné hmotnosti na jednu infuzi byla striktně dodržena u všech pacientů (medián 2 g IgG/kg tělesné hmotnosti).

Ve druhé ITP studii 57 pacientů s ITP (základní počet krevních destiček $\leq 30 \times 10^9/l$) ve věku mezi 18 a 65 let bylo léčeno přípravkem Privigen dávkou 1 g/kg tělesné hmotnosti. Třetí den pacienti mohli obdržet druhou dávku 1 g/kg tělesné hmotnosti, u pacientů s hodnotami počtu krevních destiček $< 50 \times 10^9/l$ třetí den byla tato druhá dávka povinná. Celkově u 42 subjektů (74 %) se počet krevních destiček zvýšil nejméně jednou na $\geq 50 \times 10^9/l$ do 6 dnů po první infuzi, který byl také v očekávaném rozsahu. Druhá dávka u subjektů s počtem destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ po první dávce poskytla relevantní další výhodu, pokud jde o vyšší a déle trvající zvýšení počtu krevních destiček ve srovnání s jednorázovou dávkou. U pacientů s počtem krevních destiček $< 50 \times 10^9/l$ po první dávce, 30 % vykazovalo odpověď destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ po povinném podání druhé dávky.

CIDP

V první studii CIDP, prospektivní multicentrické otevřené studii (Dopad přípravku Privigen na mobilitu a samostatnost, studie PRIMA), bylo 28 pacientů (13 subjektů, kteří dříve dostávali IVIG a

15 subjektů, kteří nedostali IVIG) léčení počáteční dávkou přípravku Privigen 2 g/kg TH po dobu 2 - 5 dnů a následně 6 udržovacími dávkami 1 g/kg TH po dobu 1 - 2 dnů každé tři týdny. U dříve léčených pacientů byl před nasazením Privigenu vysazen IVIG až do potvrzení zhoršení stavu. U 17 z 28 pacientů bylo k 25. týdnu léčby na upravené 10bodové stupnici INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) pozorováno klinicky významné zlepšení minimálně o 1 bod oproti výchozímu stavu. Podíl pacientů reagujících na léčbu byl dle INCAT 60,7 % (95% interval spolehlivosti [42,41, 76,4]). 9 pacientů reagovalo po podání počáteční navozovací dávky do 4. týdne, 16 pacientů reagovalo do 10. týdne.

Svalová síla měřená škálou MRC (Medical Research Council) se u všech pacientů zlepšila o 6,9 bodu (95% interval spolehlivosti [4,11, 9,75]), u dříve léčených pacientů o 6,1 bodu (95% interval spolehlivosti [2,72, 9,44]) a u dosud neléčených pacientů o 7,7 bodu (95% interval spolehlivosti [2,89, 12,44]). Podíl pacientů reagujících na léčbu, se zvýšením minimálně o 3 body, byl dle MRC 84,8 %, což bylo podobné u dříve léčených (81,5 % [58,95, 100,00]) a neléčených (86,7 % [69,46, 100,00]) pacientů. U pacientů, kteří podle INCAT byli definováni jako nereagující na léčbu, se svalová síla zlepšila o 5,5 bodu (95% interval spolehlivosti [0,6, 10,2]) v porovnání s pacienty, kteří podle INCAT na léčbu reagovali (7,4 bodu (95% interval spolehlivosti [4,0, 11,7])).

Ve druhé prospektivní multicentrické, randomizované, placebem kontrolované klinické studii (Polyneuropatie a léčba přípravkem Hizentra, studie PATH) bylo 207 pacientů s CIDP léčených přípravkem Privigen v předrandomizační fázi studie. Všichni pacienti, kteří byli předléčeni s IVIg po dobu nejméně 8 týdnů a se závislostí na IVIg, která byla potvrzena klinicky zjevným zhoršením během fáze vynechání IVIg až do 12 týdnů, dostali vstupní dávku Privigenu 2 g/kg tělesné hmotnosti a následně až 4 udržovací dávky 1 g/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny po dobu až 13 týdnů.

Po klinickém zhoršení během vynechání IVIg bylo klinické zlepšení CIDP primárně definováno snížením o ≥ 1 bod při upraveném skóre INCAT. Dalším kritériem zlepšení CIDP bylo zvýšení skóre R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) o ≥ 4 body, průměrné zvýšení síly úchopu ≥ 8 kPa nebo zvýšení souhrnných skóre MRC o ≥ 3 body. Celkově zaznamenalo 91 % pacientů (188 pacientů) zlepšení alespoň v jednom z výše uvedených kritérií do 13. týdne.

Podle upraveného skóre INCAT byla míra odpovědi v 13. týdnu 72,9 % (151/207 pacientů), přičemž 149 pacientů odpovědělo již do 10. týdne. Celkově 43 z 207 pacientů dosáhlo lepší stav CIDP, což bylo hodnoceno upraveným skóre INCAT ve srovnání s jejich stavem CIDP při vstupu do studie.

Průměrné zlepšení na konci období léčby ve srovnání s referenční návštěvou bylo 1,4 bodů v studii PRIMA (1,8 bodů u pacientů, kteří byli předléčeni s IVIg) a 1,2 bodu ve studii PATH.

Ve studii PRIMA bylo procento respondentů v celkovém skóre Rady pro lékařské výzkumy (Medical Research Council, MRC) (definováno jako zvýšení o ≥ 3 body) 85 % (87 % ve skupině pacientů, kteří nebyli předléčeni s IVIg a 82 % ve skupině pacientů, kteří v byli předléčeni s IVIg) a 57 % v PATH. Celková střední doba do první odpovědi souhrnných skóre MRC ve studii PRIMA byla 6 týdnů (6 týdnů ve skupině pacientů, kteří nebyli předléčeni s IVIg a 3 týdny ve skupině pacientů, kteří byli předléčeni s IVIg) a 9,3 týdnů v PATH. Hodnota souhrnných skóre MRC ve studii PRIMA se zlepšila o 6,9 bodů (7,7 bodů ve skupině pacientů, kteří nebyli předléčeni s IVIg a 6,1 bodů ve skupině pacientů, kteří byli předléčeni s IVIg) a o 3,6 bodu ve studii PATH.

Síla úchopu dominantní ruky se ve studii PRIMA zlepšila o 14,1 kPa (17,0 kPa ve skupině pacientů, kteří nebyli předléčeni s IVIg a 10,8 kPa ve skupině pacientů, kteří byli předléčeni s IVIg), zatímco v PATH došlo k zlepšení síly úchopu dominantní ruky o 12,2 kPa. Pro nedominantní ruku byly v obou studiích, tj. PRIMA i PATH, pozorované podobné výsledky.

Účinnost a profil bezpečnosti ve studii PRIMA a PATH u pacientů s CIDP byly celkově srovnatelné.

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS)

V observační nemocniční kohortě poregistrační studie bezpečnosti (PASS) bylo riziko hemolytické anémie po léčbě přípravkem Privigen hodnoceno u pacientů s různými imunologickými stavy od 1. ledna 2008 do 30. dubna 2019. Riziko hemolytické anémie bylo hodnoceno před (výchozí) a po implementaci opatření pro minimalizaci rizik, zavedení kroku Imunoafinitní Chromatografie (IAC) ve výrobním postupu přípravku Privigen. Možné případy hemolytické anémie byly definovány kódem

pro propuštění z nemocnice MKN-9 nebo MKN-10, specifickým pro hemolytickou anémii. (Možné případy hemolytické anémie obsahovaly nespecifickou transfuzní reakci definovanou pomocí kódu propuštění z nemocnice MKN-9 nebo MKN-10 nebo zjištění požadavku na stanovení haptoglobinu, přímého antiglobulinového testu nebo nepřímého antiglobulinového testu prováděných při vyšetření hemolytické anémie během hospitalizace).

Statisticky významné snížení četnosti výskytu hemolytické anémie o 89 % (na základě poměru četnosti výskytu 0,11; upraveno pro ne/ambulantní pacienty, věk, pohlaví, dávku přípravku Privigen a indikaci pro použití přípravku Privigen; předpokládaná hodnota $p < 0,01$) bylo pozorováno po implementaci kroku IAC ve srovnání s výchozí hodnotou:

	Výchozí	IAC
Období ^φ	1. leden 2008 - 31. prosinec 2012	1. říjen 2016 - 30. duben 2019
Medián titrů anti-A [‡]	1:32	1:8
Medián titrů anti-B [‡]	1:16	1:4
Možné případy hemolytické anémie ^α	47	4
Počet pacientů (n)	n = 9439	n = 7759
Hrubá míra četnosti výskytu možné hemolytické anémie ^α na 10 000 lůžkodnů v ohrožení	0,74 95% CI ^{&} : 0,54 - 0,98	0,08 95% CI: 0,02 - 0,20
Snížení míry výskytu možné hemolytické anémie ^α oproti výchozí hodnotě	-	89%
Upravený [□] poměr četnosti výskytu hemolytické anémie oproti výchozí hodnotě	-	0,11 95% CI: 0,04 - 0,31, jednostranná hodnota $p < 0,01$

^φ Vyloučení dárců lidské krevní plazmy s vysokým titrem anti-A provedené mezi 1. říjnem 2013 a 31. prosincem 2015 jako počáteční opatření k minimalizaci rizik hemolytické anémie naznačilo 38% snížení možného výskytu hemolytické anémie oproti výchozí hodnotě a bylo následně nahrazeno krokem IAC ve výrobním postupu přípravku Privigen, jak je uvedeno výše.

[‡] Medián titrů izoaglutininu měřený metodou přímého testování podle Evropského lékopisu

^α Možný případ hemolytické anémie: definován kódem pro propuštění z nemocnice MKN-9 nebo MKN-10, specifický pro hemolytickou anémii a výskyt během časového intervalu od první infuze do 30 dnů po poslední infuzi, pokud byla podána >1 infuze přípravku Privigen

[&] Interval spolehlivosti

[□] Upraveno na ne/ambulantní pacienty, věk, pohlaví, dávku přípravku Privigen a indikaci pro použití přípravku Privigen

Poměr snížení možného výskytu hemolytické anémie po implementaci IAC oproti výchozí hodnotě byl zejména výrazný u pacientů léčených přípravkem Privigen v dávce $\geq 0,75$ g/kg TH.

Dále bylo identifikováno 28 pediatrických pacientů s CIDP ve věku < 18 let během celého období od 1. ledna 2008 do 30. dubna 2019. U žádných pediatrických pacientů s CIDP, kterým bylo podáno celkem 486 podání přípravku Privigen, se neobjevila hemolytická anémie, SAM, akutní renální selhání, závažná anafylaktická reakce nebo tromboembolická příhoda. U dvou pacientů došlo k mírné anafylaktické reakci, což odpovídá 0,4 % všech podání přípravku Privigen.

Pediatrická populace

Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických vlastnostech a bezpečnostních profilech mezi dospělými a pediatrickými pacienty účastníky se studií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Normální lidský imunoglobulin je okamžitě a zcela biologicky dostupný v krevním oběhu příjemce po intravenózním podání.

Distribuce

Je relativně rychle distribuován mezi plazmou a extravaskulární tekutinou, po přibližně 3 – 5 dnech je dosaženo rovnováhy mezi intravaskulárním a extravaskulárním kompartmentem.

Eliminace

IgG a IgG komplexy jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému. Poločas se může lišit u jednotlivých pacientů. Farmakokinetické parametry přípravku Privigen byly stanoveny v klinické studii s pacienty s primárním imunodeficitem (viz bod 5.1). Dvacet pět pacientů (ve věku od 13 do 69 let) se zúčastnilo farmakokinetického hodnocení. Medián poločasu přípravku Privigen v této studii u pacientů s PID byl 36,6 dne. V rozšíření této studie bylo provedeno se 13 pacienty s primárním imunodeficitem (ve věku 3 - 65 let) farmakokinetické subhodnocení. V něm byl medián poločasu Privigenu 31,1 dne (viz tabulka níže).

Farmakokinetické parametry Privigenu u pacientů s primárním imunodeficitem

Parametr	Hlavní studie (N= 25) ZLB03_002CR Medián (rozsah)	Rozšířená studie (N=13) ZLB05_006CR Medián (rozsah)
C_{max} (vrcholová, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C_{min} (minimální, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3týdenní rozvrh) 9,4 (7,3-13,2) (4týdenní rozvrh)
$t_{1/2}$ (dny)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max} - maximální sérová koncentrace; C_{min} - minimální sérová koncentrace v rovnovážném stavu; $t_{1/2}$ poločas eliminace

Pediatrická populace

Nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve farmakokinetických parametrech mezi dospělými a pediatrickými pacienty účastníky se studií s PID. Údaje o farmakokinetických vlastnostech u pediatrických pacientů s CIDP nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla. Prolin je fyziologická, neesenciální aminokyselina.

Bezpečnost Privigenu byla hodnocena v různých předklinických studiích se zvláštním důrazem na pomocnou látku prolin. Některé zveřejněné studie týkající se hyperprolinémie prokázaly, že dlouhodobé vysoké dávky prolinu mají účinek na vývoj mozku u velmi mladých potkanů. Ovšem ve studiích, kde dávkování bylo navrženo tak, aby odráželo klinické indikace pro Privigen, nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj mozku. Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prolin

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, ředicími přípravky nebo rozpouštědly s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Stabilita po prvním otevření:

Jakmile je injekční lahvička otevřena, je třeba obsah bez prodlení spotřebovat. Vzhledem k tomu, že roztok neobsahuje žádné konzervační látky, musí se infuze přípravku Privigen podat okamžitě.

Stabilita po naředění:

Pokud je přípravek zředěn na nižší koncentrace (viz bod 6.6), doporučuje se ho po zředění okamžitě použít. Stabilita po otevření před použitím přípravku Privigen po zředění 5% roztokem glukózy na konečnou koncentraci 50 mg/ml (5 %) byla prokázána na dobu 10 dní při teplotě 30 °C, avšak aspekt mikrobiální kontaminace nebyl studován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování po prvním otevření léčivého přípravku a po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

25 ml roztoku v jediné injekční lahvičce (ze skla typu I) se zátkou (elastomerní), víčkem (hliníkový uzávěr), odlamovacím diskem (plastovým), se štítkem se závěsným zařízením.

50 nebo 100 ml roztoku v jediné injekční lahvičce (ze skla typu I nebo II) se zátkou (elastomerní), víčkem (hliníkový uzávěr), odlamovacím diskem (plastovým), se štítkem se závěsným zařízením.

200 nebo 400 ml roztoku v jediné injekční lahvičce (ze skla typu II) se zátkou (elastomerní), víčkem (hliníkový uzávěr), odlamovacím diskem (plastovým), se štítkem se závěsným zařízením.

Velikosti balení

1 injekční lahvička (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml nebo 40 g/400 ml),

3 injekční lahvičky (10 g/100 ml nebo 20 g/200 ml).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Privigen se dodává jako roztok připravený k použití v injekčních lahvičkách pro jednorázové použití. Před použitím musí mít přípravek pokojovou teplotu (25 °C). K podání Privigenu použijte odvzdušněný infuzní set. Proplachování infuzních hadiček fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy je povoleno. Vždy propichujte zátku v jejím středu v rámci vyznačené plochy.

Roztok má být čirý až slabě opalizující a bezbarvý nebo lehce nažloutlý. Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují sedimenty, se nesmějí používat.

Pokud je žádoucí zředění, měl by být použit 5% roztok glukózy. Pro získání roztoku imunoglobulinu s koncentrací 50 mg/ml (5 %) je třeba Privigen 100 mg/ml (10 %) zředit stejným objemem roztoku 5% glukózy. Během ředění přípravku Privigen je třeba dodržovat přísně aseptický postup.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2008
Datum prvního prodloužení registrace: 28. listopadu 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Švýcarsko

nebo

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve všech schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, lze je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Privigen 100 mg/ml infuzní roztok
normální lidský imunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje:

Immunoglobulinum humanum normale 100 mg

Čistota IgG $\geq 98\%$

IgA ≤ 25 mikrogramů

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Bude umístěno v pravém horním rohu hlavní přední plochy krabičky, aby udávalo celkový obsah a objem obalu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: prolin, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok (10 %)

Obsahuje 1 injekční lahvičku.

Obsahuje 3 injekční lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k intravenóznímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Držitel rozhodnutí o registraci:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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 (velikost balení 3 injekční lahvičky)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (velikost balení 3 injekční lahvičky)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Privigen 100 mg/ml infuzní roztok
normální lidský imunoglobulin (IVIg)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje:
Immunoglobulinum humanum normale 100 mg. Čistota IgG ≥ 98 %. IgA ≤ 25 mikrogramů.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Bude umístěno v pravém horním rohu štítku, aby udávalo celkový obsah a objem obalu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prolin, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok (10 %)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k intravenóznímu podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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 (velikost balení 3 injekční lahvičky)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (velikost balení 3 injekční lahvičky)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Privigen 100 mg/ml (10%) infuzní roztok

immunoglobulinum humanum normale (normální lidský imunoglobulin) (IVIg)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Privigen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Privigen dostávat
3. Jak se Privigen používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Privigen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Privigen a k čemu se používá

Co je Privigen

Privigen patří do třídy léčivých přípravků označovaných jako normální lidské imunoglobuliny. Imunoglobuliny jsou též známy jako protilátky a jsou to krevní proteiny (bílkoviny), které Vaše tělo používá v boji proti infekcím.

Jak Privigen působí

Privigen obsahuje imunoglobuliny získané z krve zdravých lidí. Tento léčivý přípravek účinkuje naprosto stejně jako imunoglobuliny, které se přirozeně vyskytují v lidské krvi zdravých osob.

K čemu se Privigen používá

Privigen se používá k léčbě dospělých a dětí (0 - 18 let) v následujících situacích:

- A) Navýšení abnormálně nízké hladiny imunoglobulinů v krvi na normální úroveň (substituční léčba):
1. Pacienti, kteří se narodili se sníženou schopností nebo neschopností vytvářet imunoglobuliny (primární imunodeficience (PID)).
 2. Pacienti se získaným imunodeficitem (SID), kteří trpí závažnými nebo opakovanými infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou, a buď s prokázaným selháním specifických protilátek nebo s hladinou imunoglobulinu G (IgG) v séru nižší než 4 g/l.
- B) Léčba určitých zánětlivých poruch (imunomodulace). Zde je 5 skupin:
1. Pacienti, kteří nemají dostatek krevních destiček (primární imunitní trombocytopenie (ITP) a kteří mají vysoké riziko krvácení nebo podstoupí v blízké budoucnosti chirurgický zákrok.
 2. Pacienti s Guillainovým-Barrého syndromem. To je akutní onemocnění charakterizované zánětem periferních nervů, které způsobuje závažnou svalovou slabost, hlavně nohou a horních končetin.

3. Pacienti s Kawasakiho chorobou. To je akutní onemocnění, které primárně postihuje malé děti. Je charakterizováno zánětem krevních cév v celém těle.
4. Pacienti s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP). To je chronické onemocnění charakterizované zánětem periferních nervů, které způsobuje svalovou slabost a/nebo necitlivost hlavně nohou a horních končetin.
5. Pacienti s multifokální motorickou neuropatií (MMN). Jedná se o pomalé progresivní onemocnění motorických nervů způsobující slabost v rukou a nohou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Privigen dostávat

- ➔ Přečtěte si pečlivě tuto část. Je zapotřebí, abyste Vy a Váš lékař vzali v úvahu uvedené informace předtím, než začnete Privigen dostávat.

Privigen **NEPOUŽÍVEJTE**

- jestliže jste alergický(á) na lidské imunoglobuliny nebo prolin.
- jestliže se ve Vaší krvi vyvinuly protilátky proti imunoglobulinům typu IgA.
- jestliže trpíte hyperprolinémií typu I nebo II (genetická porucha, která způsobuje vysokou hladinu aminokyseliny prolinu v krvi). Je to mimořádně vzácná porucha. Na celém světě je známo pouze několik rodin s touto nemocí.

Upozornění a opatření

Za jakých okolností se zvyšuje riziko nežádoucích účinků?

- ➔ Informujte svého lékaře nebo zdravotníka před zahájením léčby, pokud se na Vás vztahuje kterákoliv z níže uvedených okolností:
- Tento léčivý přípravek užíváte ve vysokých dávkách buď v jednom dnu, nebo po dobu několika dní a máte krevní skupinu A, B nebo AB a/nebo máte základní zánětlivé onemocnění. V těchto situacích bylo často hlášeno, že imunoglobuliny zvyšují riziko rozpadu červených krvinek (hemolýza).
 - Máte nadváhu, jste starším pacientem, trpíte diabetem (cukrovkou), dlouhou dobu jste byl(a) upoután(a) na lůžko, máte vysoký krevní tlak, máte příliš nízký objem krve (hypovolémie), máte problémy s krevními cévami (cévní onemocnění), máte zvýšenou tendenci k tvorbě krevních sraženin (trombofilie nebo trombotické epizody) nebo trpíte onemocněním nebo zdravotním stavem, které způsobují zahuštění krve (hyperviskózní krev). Za těchto okolností mohou imunoglobuliny zvyšovat riziko srdečního infarktu (infarkt myokardu), cévní mozkové příhody, krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) nebo zablokování cévy dolní končetiny, ačkoli k tomu dochází jen velmi vzácně.
 - Máte diabetus (cukrovku). Přestože Privigen neobsahuje cukr, může být ředěn speciálním cukerným roztokem (5% glukóza), což může ovlivnit hladinu cukru v krvi.
 - Máte nebo jste dříve měl(a) problémy s ledvinami nebo užíváte léčivé přípravky, které mohou poškodit ledviny (nefrotoxicke léčivé přípravky). Za těchto okolností mohou imunoglobuliny zvyšovat riziko závažné rychlé ztráty funkce ledvin (akutní selhání ledvin), ačkoli k tomu dochází jen velmi vzácně. V izolovaných případech došlo v souvislosti s hemolýzou ke ztrátě funkce ledvin s fatálními následky.

Jak je průběh infuze nutné sledovat?

Pro Vaši osobní bezpečnost bude léčba Privigenem probíhat za dohledu lékaře či zdravotníka. Obvykle budete sledován(a) během celé infuze a nejméně po 20 minut poté. Za určitých okolností mohou být nezbytná speciální bezpečnostní opatření. Jako příklad takových okolností uvádíme:

- dostáváte Privigen pomocí rychlé infuze nebo
- dostáváte Privigen poprvé nebo po dlouhém přerušení léčby (např. několik měsíců).

V těchto případech budete pečlivě sledován(a) během celé infuze a nejméně 1 hodinu poté.

Kdy může být nutné infuzi zpomalit nebo zastavit?

- Můžete být alergický(á) (přecitlivělý(á)) na imunoglobuliny, aniž byste to věděl(a).

Skutečné alergické reakce jsou však vzácné. Může k nim dojít, i když jste předtím dostával(a) lidské imunoglobuliny a dobře je snášel(a). Může k nim zejména dojít, pokud jste si vytvořil(a) protilátky proti imunoglobulinům typu IgA. V těchto vzácných případech mohou nastat alergické reakce, jako například náhlý pokles krevního tlaku nebo šok (viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

- Ve velmi vzácných případech může docházet k akutnímu poškození plic v souvislosti s transfuzí (TRALI) po podání imunoglobulinů. To povede k nahromadění tekutiny ve vzdušných částech plic nesouvisějící s prací srdce (nekardiogenní plicní edém). TRALI rozeznáte podle závažných potíží při dýchání (dýchací potíže), namodralého zbarvení kůže (cyanózy), abnormálně nízké hladiny kyslíku v krvi (hypoxie), snížení krevního tlaku (hypotenze) a zvýšené tělesné teploty (horečka). Příznaky se obvykle objevují během nebo do 6 hodin po podání léčby.
 - ➔ Pokud takové reakce zaznamenáte během infuze Privigenu, oznamte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotníkovi. Rozhodne o tom, zda-li zpomalit rychlost infuze nebo infuzi zcela zastavit.

Krevní testy

- ➔ Informujte svého lékaře o léčbě přípravkem Privigen před provedením jakýchkoli krevních testů.

Po použití Privigenu mohou být po určitou dobu zkresleny výsledky některých krevních testů (sérologické testy).

Bezpečnostní informace s ohledem na infekce

Privigen se vyrábí z lidské krevní plazmy (to je tekutá část krve).

Když se léky vyrábí z lidské krve či plazmy, přijímají se určitá opatření, aby nedošlo k přenosu infekcí na pacienty. Mezi ně patří

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že rizikové osoby s infekcemi budou vyloučeny,
- testování každého dárcovského odběru a shromážděné plazmy na příznaky viru/infekcí,
- zahrnutí kroků do zpracování krve či plazmy, které dokáží inaktivovat či odstranit viry.

Navzdory těmto opatřením, když se podávají léčivé přípravky připravené z lidské krve či plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce. To se vztahuje i na jakékoliv dosud neznámé nebo nyní se objevivší viry a jiné typy infekcí.

Přijatá opatření se považují za účinná pro obalené viry, jako je například virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a pro neobalené viry hepatitidy A a B19.

Imunoglobuliny nebyly spojovány s hepatitidou A nebo infekcemi způsobenými parvovirem B19 možná proto, že protilátky proti těmto infekcím, jež jsou obsažené v tomto přípravku, jsou ochranné.

- Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku Privigen byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

Další léčivé přípravky a Privigen

- ➔ Informujte svého lékaře nebo zdravotníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Během léčby přípravkem Privigen je třeba se vyvarovat současnému používání léků, které zvyšují vylučování vody z těla (kličková diuretika). Lékař rozhodne, zda se mají podávat kličková diuretika nebo se má v jejich podávání pokračovat.

Očkování

- ➔ Informujte, prosím, svého očkovacího lékaře před očkováním o své léčbě Privigenem.

Po podání Privigenu může být snížena účinnost určitých očkování. Dotčena jsou očkování živými oslabenými virovými vakcínami, jako jsou vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím. Taková očkování se mají odložit nejméně o 3 měsíce po poslední infuzi Privigenu. V případě očkování proti spalničkám může toto snížení účinnosti přetrvat až 1 rok. Proto očkovací lékař má zkontrolovat účinnost očkování proti spalničkám.

Těhotenství a kojení

➔ Informujte svého lékaře nebo zdravotníka, že jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte. Váš lékař rozhodne, zdali budete moci dostávat Privigen během těhotenství nebo kojení.

Léky obsahující protilátky byly používány u těhotných a kojících žen. Dlouhodobé zkušenosti ukázaly, že nelze očekávat žádné nepříznivé účinky v průběhu těhotenství nebo na novorozence.

Pokud budete dostávat Privigen během kojení, protilátky v tomto léku rovněž budou přítomny v mateřském mléce. Tímto způsobem může dostávat ochranné protilátky i Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Privigen se u pacientů mohou projevit účinky, jako závratě nebo pocit na zvracení, které mohou ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud toto nastane, neříd'te ani neobsluhujte stroje až do odeznění těchto účinků.

Privigen obsahuje prolin

Nesmíte ho užívat, pokud trpíte hyperprolinémií (viz též bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Privigen užívat“).

➔ Před léčbou informujte svého lékaře.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 2,3 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 100 ml. To odpovídá 0,12 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se Privigen používá

Privigen je určen výhradně k infuzi do žíly (intravenózní infuze). Obvykle ho podává lékař nebo zdravotník. Lékař vypočítá správnou dávku podle Vaší tělesné hmotnosti, specifických okolností uvedených v bodě 2 „Upozornění a opatření“ a reakce na léčbu. Výpočet dávky pro děti a mladé pacienty se neliší od výpočtu pro dospělé. Na počátku infuze budete dostávat Privigen pomalou infuzní rychlostí. Jestliže to budete dobře snášet, lékař Vám může postupně rychlost infuze zvýšit.

Jestliže jste dostal(a) více Privigenu, než jste měl(a)

Je velmi nepravděpodobné, že dojde k předávkování, protože Privigen se obvykle podává za dohledu lékaře. Pokud přesto dostanete více Privigenu, než byste měl(a), Vaše krev se může nadměrně zahustit (bude hyperviskózní), což může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. K tomu může dojít zvláště, jste-li rizikovým pacientem, například jste starší nebo trpíte onemocněním srdce nebo ledvin. Informujte svého lékaře, pokud víte o svých zdravotních potížích.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Možné nežádoucí účinky lze snížit nebo se jim zcela vyhnout podáváním Privigenu pomalou infuzní rychlostí. K takovým nežádoucími účinkům může dojít, i když jste předtím

dostával(a) lidské imunoglobuliny a dobře je snášel(a).

Ve vzácných a ojedinělých případech byly u imunoglobulinových přípravků hlášeny následující nežádoucí účinky:

- závažné hypersenzitivní reakce, jako například náhlý pokles krevního tlaku nebo anafylaktický šok (např. se Vám může točit hlava nebo můžete mít závrať, můžete omdlít, jakmile vstanete, mít studené ruce nebo nohy, vnímat abnormální srdeční tep nebo bolest na hrudi, mít rozostřené vidění), i když se u Vás neobjevila přecitlivělost při předchozích infuzích,
 - ➔ Pokud takové příznaky zaznamenáte během infuze Privigenu, oznamte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotníkovi. Rozhodne o tom, zda-li zpomalit rychlost infuze nebo infuzi zcela zastavit.
- tvorba krevních sraženin, které mohou být vmeteny do krevního oběhu (tromboembolické reakce) a které mohou například vést k srdečnímu infarktu (např. náhlá bolest na hrudi nebo dušnost), cévní mozkové příhodě (např. náhlá svalová slabost, ztráta citlivosti a/nebo rovnováhy, snížení pozornosti nebo problémy s mluvením), krevním sraženinám v plicích tepnách (např. bolest na hrudi, potíže s dýcháním nebo vykašlávání krve), hluboké žilní tromboze (např. zčervenání, pocit tepla, bolest, citlivost nebo otok jedné nebo obou dolních končetin),
- bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, bolestivé dýchání kvůli poškození plic souvisejícímu s transfuzí (TRALI)
 - ➔ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků, oznamte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotníkovi. Pokud se takové příznaky u někoho vyskytnou, musí být okamžitě převezen na nemocniční pohotovost k vyšetření a léčbě.
- dočasný neinfekční zánět mozkových blan (reverzibilní aseptická meningitida),
 - ➔ Pokud u Vás dojde ke ztuhnutí šíje v kombinaci s alespoň jedním níže uvedeným příznakem, oznamte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotníkovi: horečka, pocit na zvracení, zvracení, bolest hlavy, abnormální citlivost na světlo, duševní poruchy.
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi,
- přítomnost bílkoviny v moči (proteinurie),
- akutní selhání ledvin,
- přechodné snížení počtu červených krvinek (reverzibilní hemolytická anémie/hemolýza), anémie (chudokrevnost), nízký počet bílých krvinek, anisocytóza (včetně makrocytózy).

Nežádoucí účinky pozorované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh jsou seřazeny podle klesající frekvence:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

Bolest hlavy (včetně bolesti vedlejších nosních dutin, migrény, diskomfort hlavy, tupá bolest hlavy ze stresu, únavy a přepracování), bolesti (včetně bolesti zad, bolesti končetin, bolesti kloubů a kostí (artralgie), bolesti krku, bolesti obličeje), horečka (včetně zimnice), onemocnění podobné chřipce (včetně rýmy (nazofaryngitida), bolesti v krku (faryngolaryngeální bolest), puchýřky v ústní dutině a hrdle (orofaryngeální puchýřky), pocit sevření v hrdle.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

Přechodné snížení počtu červených krvinek (anémie), rozpad červených krvinek (hemolýza, včetně hemolytické anémie)^β, snížení počtu bílých krvinek (leukopenie), přecitlivělost, motání hlavy (včetně závratě), vysokého krevního tlaku (hypertenze), zčervenání (včetně návalů horka, hyperémie), hypotenze (včetně sníženého krevního tlaku), dušnost (potíže s dýcháním včetně bolesti na hrudi, diskomfort na hrudi, bolestivé dýchání), žaludeční nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, řídká stolice (průjem), bolest žaludku, porucha kůže (včetně vyrážky, svědění, (pruritus), kopřivka (urticaria), makulopapulární vyrážka, zarudnutí kůže (erytém), olupování kůže (exfoliace kůže)), bolest ve svalech (včetně svalových křečí a svalové ztuhlosti), vyčerpanost (únava), tělesná slabost (astenie), svalová slabost.

Rutiní laboratorní testy mohou běžně odhalit změny jaterních funkcí (vysoká hladina bilirubinu v krvi), stejně jako změny v krevním obraze (např. Coombsův (přímý) pozitivní test, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi).

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

Dočasný neinfekční zánět mozkových blan (reverzibilní aseptická meningitida), nepravidelnost tvaru červených krvinek (mikroskopické nálezy), přítomnost vysokého počtu krevních destiček v krvi (trombocytóza), ospalost, třes (tremor), bušení srdce (palpitace), zrychlená srdeční činnost (tachykardie), vznik krevní sraženiny (tromboembolické příhody), nedostatečné prokrvení dolních končetin, které způsobuje např. bolest při chůzi (periferní cévní porucha), přítomnost přebytku sérových proteinů v moči (proteinurie včetně zvýšeného kreatininu v krvi), bolest v místě vpichu (včetně diskomfortu v místě infuze).

V ojedinělých případech (postmarketingové zkušenosti) byly u pacientů léčených přípravkem Privigen pozorovány následující nežádoucí účinky: abnormálně nízká hladina specifických bílých krvinek nazývaných neutrofilů (snížené počty neutrofilů), anafylaktický šok, bolestivé dýchání v důsledku poškození plic v souvislosti s transfuzí (TRALI) a akutní selhání ledvin.

^β Případy hemolytické anémie po ukončení kontrolované klinické studie byly pozorovány s významně sníženou frekvencí v důsledku zlepšení výrobního postupu přípravku Privigen.

➔ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Viz též bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Privigen dostávat“, kde naleznete další informace o okolnostech, které zvyšují riziko nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Privigen uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jelikož roztok neobsahuje žádné konzervační látky, zdravotník musí infuzi provést co nejrychleji po otevření injekční lahvičky.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje částice.

6. Obsah balení a další informace

Co Privigen obsahuje

- **Léčivou látkou** je Immunoglobulinum humanum normale (protilátky typu IgG). Privigen obsahuje 100 mg/ml (10 %) lidského proteinu, z něhož je přinejmenším 98 % IgG.

Níže jsou uvedena přibližná procentuální zastoupení podtříd IgG:

IgG ₁	69 %
IgG ₂	26 %
IgG ₃	3 %

IgG₄ 2 %

Tento léčivý přípravek obsahuje stopová množství IgA (maximálně 25 mikrogramů/ml).

- **Dalšími složkami** (pomocnými látkami) jsou aminokyselina prolin, voda pro injekci, a kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (na úpravu pH).

Jak Privigen vypadá a co obsahuje toto balení

Privigen je dodáván jako infuzní roztok.

Roztok je čirý nebo slabě opalizující a bezbarvý až lehce nažloutlý.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml nebo 40 g/400 ml),

3 injekční lahvičky (10 g/100 ml nebo 20 g/200 ml).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 69 30584437

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
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 EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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: +494 69 305 17254

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování a způsob podání

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
Sustituční léčba		
Syndromy primárního imunodeficitu (PID)	počáteční dávka: 0,4 - 0,8 g/kg TH udržovací dávka: 0,2 - 0,8 g/kg TH	každé 3 až 4 týdny k dosažení minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu nejméně 6 g/l
Sekundární imunodeficity (jak jsou definovány v bodě 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg TH	každé 3 až 4 týdny k dosažení minimální hladiny IgG nejméně 6 g/l
Imunomodulace		
Primární imunitní trombocytopenie (ITP)	0,8 - 1 g/kg TH nebo 0,4 g/kg TH/den	1. den, lze jedenkrát opakovat během 3 dnů po dobu 2 až 5 dnů
Guillainův-Barrého syndrom	0,4 g/kg TH/den	po dobu 5 dnů
Kawasakiho choroba	2 g/kg TH	jako jednorázová dávka spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)*	počáteční dávka: 2 g/kg TH udržovací dávka: 1 g/kg TH	v rozdělených dávkách po dobu 2 - 5 dnů každé 3 týdny po dobu 1 - 2 dnů
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	počáteční dávka: 2 g/kg TH udržovací dávka: 1 g/kg TH nebo 2 g/kg TH	po dobu 2 až 5 po sobě následujících dnů každé 2 až 4 týdny nebo každých 4 až 8 týdnů po dobu 2 až 5 dnů

Způsob podání

Pro intravenózní podání.

Normální lidský imunoglobulin je třeba podávat intravenózní infuzí s počáteční rychlostí 0,3 ml/kg TH /hod po dobu přibližně 30 min. Je-li dobře snášen, lze rychlost podání postupně zvýšit na 4,8 ml/kg TH/hod.

U pacientů s primárním imunodeficitem, kteří dobře snášeli rychlost podání infuze 4,8 ml/kg TH/hod, lze rychlost postupně zvýšit na maximálně 7,2 ml/kg TH/hod.

Pokud je před infuzí žádoucí naředění, může být Privigen naředěn 5% roztokem glukózy na konečnou koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Zvláštní upozornění

V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost podávání, nebo infuze zastavit. Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku Privigen byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o pacientovi a použité šarži přípravku.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v následujícím bodě.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím musí mít přípravek pokojovou teplotu. K podání Privigenu použijte odvzdušněný infuzní set. Vždy propichujte zátku v jejím středu v rámci vyznačené plochy. Roztok má být čirý až slabě opalizující a bezbarvý nebo lehce nažloutlý. Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují sedimenty, se nesmějí používat.

Pokud je žádoucí naředění, doporučuje se použít 5% roztok glukózy. Pro získání roztoku imunoglobulinu o koncentraci 50 mg/ml (5 %) je třeba Privigen 100 mg/ml (10 %) naředit stejným objemem roztoku glukózy. Během ředění přípravku Privigen je třeba dodržovat přísně aseptický postup.

Jakmile došlo k proniknutí do injekční lahvičky za aseptických podmínek, její obsah má být spotřebován neprodleně. Roztok neobsahuje konzervační látku, proto by měl být Privigen podán infuzí co nejdříve.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.