

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Privigen 100 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)\*.

Yksi millilitra sisältää:

ihmisen normaalia immunoglobuliinia ..... 100 mg  
(puhtaus vähintään 98 % IgG:tä)

Yksi 25 ml:n injektiopullo liuosta sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 50 ml:n injektiopullo liuosta sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml:n injektiopullo liuosta sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml:n injektiopullo liuosta sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 400 ml:n injektiopullo liuosta sisältää: 40 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n alaluokkien jakauma (likimääräiset arvot):

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

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

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

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

Suurin IgA-pitoisuus on 25 mikrog/ml.

\*Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Privigen sisältää noin 250 mmol/l (vaihteluväli 210 ja 290) L-proliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai hieman kellertävä.

Privigen on isotoninen; sen osmolaalisuus on likimäärin 320 mOsmol/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primäärit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus (ks. kohta 4.4).
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on joko todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)\* tai IgG seerumipitoisuus < 4 g/l.

\* PSAF = IgG-vasta-ainetitteri pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteita vastaan ei vähintään kaksinkertaistu.

Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaari immuunitrombositopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombositomäärän korjaamiseen ennen leikkausta.
- Guillain–Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa; ks. kohta 4.2).
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP). Laskimoon annettavista immunoglobuliineista on vain niukasti kokemusta CIDP:tä sairastavien lasten osalta.
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunipuutostilojen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Annostus

Annos ja hoito-ohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoidossa saattaa yksilöllinen annos olla tarpeen hoitovasteesta riippuen. Kehon painoon perustuvaa annosta saattaa olla tarpeen säätää ali- tai ylipainoisille potilaille.

Seuraavat annostusohjeet ovat suuntaa-antavia.

### *Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä (PID)*

Hoito-ohjelman avulla tulisi saavuttaa vähintään 6 g/l:n tai ikäpopulaation normaalilla viitearvovälillä oleva IgG-minimipitoisuus (määritetään ennen seuraavaa infuusiota). Tasapaino saavutetaan 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Suosittelava aloitusannos kerralla annettuna on 0,4–0,8 g painokiloa kohti, minkä jälkeen annos on vähintään 0,2 g painokiloa kohti 3–4 viikon välein.

Annos, jolla saavutetaan IgG-minimipitoisuus 6 g/l on luokkaa 0,2–0,8 g painokiloa kohti kuukaudessa. Annosväli vakaan tason saavuttamisen jälkeen vaihtelee 3–4 viikkoon.

IgG-minimipitoisuudet on määritettävä ja arvioitava infektion ilmetessä. Bakteeri-infektioiden määrän vähentämiseksi saattaa olla välttämätöntä suurentaa annostusta ja pyrkiä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

### *Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)*

Hoito-ohjelman avulla tulisi saavuttaa vähintään 6 g/l:n tai ikäpopulaation normaalilla viitearvovälillä oleva IgG-minimipitoisuus (määritetään ennen seuraavaa infuusiota). Suositeltu annos on 0,2–0,4 g painokiloa kohti 3–4 viikon välein.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annosta muutetaan tarvittaessa, jotta saadaan optimaalinen suoja infektioita vastaan; annosta pitää mahdollisesti suurentaa potilaille, joilla on pitkittynyt infektio, ja annoksen pienentämistä voidaan harkita siinä vaiheessa, kun infektioita ei enää ilmaannu.

### *Primaari immuunitrombositopenia (ITP)*

Hoito-ohjelmavaihtoehtoja on kaksi:

- 0,8–1 g/kg 1. päivänä; samansuuruinen annos voidaan antaa toisen kerran 3 vuorokauden kuluessa
- 0,4 g/kg kerran vuorokaudessa 2–5 vuorokauden ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos potilaalle ilmaantuu relapsi.

### *Guillain–Barrén oireyhtymä*

0,4 g/kg/vrk 5 vuorokauden ajan (relapsin yhteydessä annostus on mahdollista toistaa).

### *Kawasakin tauti*

2,0 g/kg kerta-annoksena. Potilaille on annettava samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

### *Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)\**

Suosittelun aloitusannos on 2 g/painokilo jaettuna 2–5 peräkkäisen vuorokauden ajalle, mitä seuraa ylläpitoannos 1 g/painokilo 1–2 peräkkäisen vuorokauden aikana kolmen viikon välein. Hoitovaikutusta on arvioitava jokaisen hoitajakson jälkeen; jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito on lopetettava. Jos hoito tehoaa, lääkärin on harkittava potilaalle pitkäaikaishoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja annosväliä voidaan joutua muuttamaan sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

*Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)*

Aloitusannos: 2 g/kg annettuna 2–5 peräkkäisen päivän aikana.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoitovaikutusta on arvioitava jokaisen hoitajakson jälkeen. Jos hoitovaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito on lopetettava.

Jos hoito tehoaa, lääkärin on harkittava potilaalle pitkäaikaishoitoa potilaan vasteen perusteella.

Annostusta ja annosväliä voidaan joutua muuttamaan sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Injektoiden antotiheys
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID)  Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)	aloitusannos: 0,4–0,8 g/painokilo  ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/painokilo  0,2–0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi  3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi
Immunomodulaatio		
Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)  Guillain–Barrén oireyhtymä  Kawasakin tauti  Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)*	0,8–1 g/painokilo  tai 0,4 g/painokilo/vrk  0,4 g/painokilo/vrk  2 g/painokilo  aloitusannos: 2 g/painokilo  ylläpitoannos: 1 g/painokilo	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 vrk:n kuluessa  2–5 vrk:n ajan  5 vrk:n ajan  yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi  jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana  kolmen viikon välein 1–2 vrk:n aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	aloitusannos: 2 g/painokilo  ylläpitoannos: 1 g/painokilo tai 2 g/painokilo	annettuna 2–5 perättäisen päivän ajan  2–4 viikon välein tai 2–5 päivän aikana 4–8 viikon välein

\*Annos perustuu Privigeniä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa käytettyyn annokseen. Yli 25 viikon hoito on lääkärin harkinnan varaista potilaan vasteen sekä pitkällä aikavälillä esiintyvän ylläpitoasteen perusteella. Annostusta ja annosvälejä on ehkä muutettava sairauden yksilöllisen etenemisen mukaan.

### *Pediatriset potilaat*

Annostus lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) ei poikkea aikuisten annostuksesta, sillä annostus on kussakin käyttöaiheessa painon mukainen ja se säädetään edellä mainittujen sairauksien kliinisen hoitovasteen mukaan.

### *Maksan vajaatoiminta*

Ei ole näyttöä siitä, että annoksen säätäminen olisi tarpeen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ei annoksen säätöä, ellei se ole kliinisesti perusteltua, ks. kohta 4.4.

### *Iäkkäät*

Ei annoksen säätöä, ellei se ole kliinisesti perusteltua, ks. kohta 4.4.

### Antotapa

Laskimoon.

Privigen annetaan infuusiona laskimoon, aluksi infuusionopeudella 0,3 ml painokiloa kohti tunnissa noin 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää antoa hyvin (ks. kohta 4.4), antonopeutta voi vähitellen nostaa 4,8 ml:aan painokiloa kohti tunnissa.

Primaaria immuunipuutosta sairastavilla potilailla, jotka ovat sietäneet hyvin infuusionopeuden 4,8 ml painokiloa kohti tunnissa, nopeutta voidaan asteittain lisätä 7,2 ml:aan painokiloa kohti tunnissa.

Jos laimentaminen ennen infuusiota on toivottua, Privigen voidaan laimentaa 5 % glukoosiliuoksella, lopulliseen pitoisuuteen 50 mg/ml (5 %). Katso ohjeet kohdasta 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliinit) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4).

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja jotka ovat kehittäneet IgA-vasta-aineita, koska IgA:ta sisältävän valmisteiden anto voi johtaa anafylaksiin. Potilaat, joilla on tyyppi I tai II hyperprolinemia.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tietyt vaikeat haittavaikutukset saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 mainittua infuusion suositusnopeutta on noudatettava tarkkaan. Potilaita on seurattava tarkkaan kaikkien oireiden varalta koko infuusiojakson ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin:

- jos infuusionopeus on suuri,
- potilailla, joilla on hypogammaglobulinemia tai agammaglobulinemia, joihin voi liittyä IgA-puutos,
- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa, kun ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävä valmiste vaihdetaan, tai jos edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla:

- että potilaat eivät ole herkistyneet ihmisen normaalille immunoglobuliinille antamalla infuusio aluksi hitaasti (0,3 ml painokiloa kohti tunnissa),
- että potilaita seurataan tarkkaan kaikkien oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Varsinkin sellaisia potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa ja potilaita, joiden hoito vaihdetaan toisesta IVIg-valmisteesta tähän valmisteeseen, tai jos

edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on seurattava ensimmäisen infuusion aikana ja sitä seuraavan ensimmäisen tunnin kuluessa mahdollisten haitallisten merkkien varalta. Kaikkia muita potilaita on seurattava vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, antonopeutta pitää hidastaa tai infuusio keskeyttää. Tarvittava hoito määräytyy haittavaikutuksen luonteen ja vaikeusasteen mukaan.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään (ks. kohta 4.5).

Jos potilas sairastaa diabetesta ja Privigen on tarpeen laimentaa pienempään pitoisuuteen, suositellun laimentimen sisältämä glukoosi on otettava huomioon.

### Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä potilailla, joilla on anti-IgA-vastaaineita.

IVIg ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, jossa IgA-puutos on ainoa huolta aiheuttava poikkeavuus.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen laskun, johon liittyy anafylaktoidinen reaktio, myös potilaille, jotka ovat aikaisemmin sietäneet hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin saanutta potilasta hoidetaan yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

### Hemolyyttinen anemia

IVIg-tuotteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. Privigen-valmisteen tuotantoprosessi sisältää immunoaffiniteettikromatografia (IAC) -vaiheen, joka vähentää erityisesti veriryhmäantigeeneja A ja B (isoagglutiniinit A ja B). IAC-vaiheen sisältävässä tuotantoprosessissa valmistetulla Privigen-valmisteella saadut kliiniset tiedot osoittavat hemolyyttisen anemian vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi (ks. kohdat 4.8 ja 5).

Hemolyysiin liittyviä munuaisten toimintahäiriöitä/munuaisten vajaatoimintaa tai disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota sekä kuolemantapauksia on esiintynyt yksittäisinä tapauksina. Hemolyysin kehittymiseen liittyy seuraavia riskitekijöitä: suuret annokset riippumatta siitä, annetaanko ne kerta-annoksina vai vuorokauden kuluessa useampaan annokseen jaettuna, muut kuin O-veriryhmän potilaat ja taustalla oleva tulehdustila. Koska tällaista on raportoitu yleisesti, pitää olla varuillaan, jos potilas saa suuria annoksia immunoglobuliineja muihin käyttöaiheisiin kuin primaareihin immuunipuutostiloihin (PID) ja kuuluu muuhun kuin O-veriryhmään. Hemolyysiä on raportoitu harvoin potilailla, jotka saavat korvaushoitoa primaariin immuunipuutostilaan (PID).

IVIg-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hemolyysin kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Jos IVIg-infuusion aikana tai jälkeen kehittyy hemolyysin oireita ja/tai löydöksiä, hoitavan lääkärin on harkittava IVIg-hoidon lopettamista (ks. myös kohta 4.8).

### Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä

Aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyneen IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti usean tunnin – 2 vuorokauden välisen ajanjakson aikana IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnestetutkimukset ovat usein positiivisia, jolloin pleosytoosi on useita tuhansia soluja kuutiomillimetriä kohden (solut kuuluvat pääasiallisesti granulosityttisarjaan) ja kohonneet proteiinipitoisuudet ovat jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää saattaa esiintyä useammin suuriannoksen IVIg-hoidon (2 g painokiloa kohti) yhteydessä.

Potilaille, joilla on tällaisia merkkejä ja oireita, on tehtävä perusteellinen selkäydinnestemäärityksen sisältävä neurologinen tutkimus aivokalvotulehduksen muiden aiheuttajien poissulkemiseksi.

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä on saatu remissioon ilman jälkiseuraamuksia usean vuorokauden kuluttua IVIg-hoidon lopettamisen jälkeen.

### Tromboembolia

On olemassa kliinistä näyttöä IVIg:n annon ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (aivohalvaus mukaan lukien), keuhkoveritulpan ja syvien laskimotromboosien välisestä yhteydestä, minkä oletetaan johtuvan veren viskositeetin suhteellisesta suurenemisesta, kun riskialttiit potilaat saavat nopeasti suuren määrän immunoglobuliineja. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ja annettaessa IVIg-valmistetta ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on ennestään tromboottisille tapahtumille altistavia riskitekijöitä (kuten korkea ikä, hypertensio, diabetes mellitus ja aikaisemmin todettu verisuonisairaus tai tromboottinen sairaus, hankinnaiset tai perinnölliset trombofiliset häiriöt, pitkäaikainen immobilisaatiovaihe, vakavasti hypovoleemiset potilaat ja potilaat, joilla on veren viskositeettia suurentavia sairauksia).

Jos potilaalla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita on annettava kliinisen harkinnan perusteella niin hitaasti ja niin pieninä annoksina kuin käytännön kannalta on mahdollista.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu IVIg-hoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa on todettu riskitekijöitä, kuten jo olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikainen lääkitys munuaistoksisilla valmisteilla tai yli 65 vuoden ikä.

Munuaisarvot pitää määrittää ennen IVIg-infuusiota, erityisesti potilailta, joilla arvioidaan olevan mahdollisesti suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski. Määritykset uusitaan asianmukaisin väliajoin.

Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, IVIg:n annon lopettamista pitää harkita.

Vaikka munuaisten toiminnan häiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmennyt useiden myyntiluvan saaneiden IVIg-valmisteiden (jotka sisältävät erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia) käyttöön liittyen, suhteettoman suuri määrä näitä häiriöitä ilmeni liittyen valmisteisiin, joissa stabiloivana aineena oli käytetty sakkaroosia. Riskipotilaille on siis harkittava sakkaroosittomien IVIg-valmisteiden antoa. Privigen ei sisällä sakkaroosia, maltoosia eikä glukoosia. Potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita on annettava kliinisen harkinnan perusteella niin hitaasti ja niin pieninä annoksina kuin käytännön kannalta on mahdollista.

### Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

Akuuttia ei-sydänperäistä keuhkopöhöä (Transfusion Related Acute Lung Injury [TRALI]) on joissakin tapauksissa ilmoitettu IVIg-hoitoa saavilla potilaille. TRALI-oireyhtymän tyyppipiirteitä ovat vaikea hypoksia, dyspnea, takypnea, syanoosi, kuume ja hypotensio. TRALI-oireet kehittyvät tyyppillisesti verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirron jälkeen, usein 1–2 tunnin kuluessa. Sen vuoksi IVIg-hoitoa saavia potilaita on seurattava ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten ilmetessä IVIg-infuusio on välittömästi lopetettava. TRALI on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

### Vaikutukset serologisten tutkimusten tuloksiin

Passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden määrä potilaan veressä suurentuu tilapäisesti immunoglobuliini-injektion jälkeen, mikä saattaa aiheuttaa serologisissa määrittelyissä harhaanjohtavia positiivisia tuloksia.



Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen vasta-ainemäärytyksiä, esim. suoraa antiglobuliinimäärytystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

#### Taudinaiheuttajat

Privigen valmistetaan ihmisen plasmasta. Ihmisen verestä ja plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden välityksellä tarttuvien infektioiden ehkäisemistä varten vakiotoimenpiteisiin sisältyy mm. luovuttajien valinta, jokaisen luovutetun erän sekä plasman kokoomaerien testaus virusten ja infektioiden merkkien varalta, sekä tehokkaiden valmistusmenetelmien käyttö virusten inaktivointia tai poistamista varten. Näistä toimenpiteistä huolimatta ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antoon liittyvää infektion mahdollisuutta ei voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai odottamattomia viruksia tai muita patogeenejä.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia, kuten ihmisen immuunikatovirusta (HIV), hepatiitti B -virusta (HBV) ja hepatiitti C -virusta (HCV), sekä vaipattomia viruksia, kuten hepatiitti A -virusta (HAV) ja parvovirus B19:ää vastaan.

On olemassa vakuuttavaa kliinistä kokemusta siitä, että hepatiitti A tai parvovirus B19 ei siirry immunoglobuliinien annon yhteydessä ja oletetaan, että niiden sisältämällä vasta-aineilla on merkittävä viruksilta suojaava vaikutus.

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 2,3 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 0,12 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### Pediatriset potilaat

Vaikka tietoja on saatavilla niukasti, on odotettavissa, että samat varoitukset, varotoimenpiteet ja riskitekijät koskevat pediatria potilaita. Myyntiin tulon jälkeisissä raporteissa on havaittu, että IVIg:n suuren annoksen käyttöaiheet lapsilla, erityisesti Kawasakin tauti, liittyvät lisääntyneeseen hemolyyttisten reaktioiden ilmoitusasteeseen verrattuna muihin lasten IVIg-käyttöaiheisiin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet

Immunoglobuliinin anto voi heikentää eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteen, tehoa vähintään kuudesta viikosta jopa kolmeen kuukauteen asti. Tämän lääkevalmisteen annon jälkeen pitää odottaa 3 kuukautta ennen rokottamista eläviä heikennettyjä viruksia sisältävällä rokotteella. Tuhkarokkorokotteen ollessa kyseessä immunoglobuliinien rokotteen tehoa heikentävä vaikutus voi kestää jopa 1 vuoden. Sen vuoksi potilaille, joille on tarkoitus antaa tuhkarokkorokotetta, on suoritettava vasta-aineiden määrytys.

#### Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaista käyttöä pitää välttää.

#### Pediatriset potilaat

Vaikka saatavilla on niukasti tietoja, pediatria potilailla esiintyy todennäköisesti samoja yhteisvaikutuksia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole määritetty kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa. Sen vuoksi sitä saa antaa vain varoen raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. IVIg-valmisteiden on todettu läpäisevän istukan, enenevässä määrin kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saatu kliininen kokemus viittaa siihen, että niillä ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen.

Eläinkokeissa apuaine L-proliinilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria toksisia vaikutuksia tiineyteen eikä alkion tai sikiön kehitykseen.

#### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon ja ne saattavat osaltaan suojata vastasyntynyttä limakalvojen kautta elimistöön pääseviltä taudinaiheuttajilta.

#### Hedelmällisyys

Immuunoglobuliineista saatu kliininen kokemus viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Privigen-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, esim. heitehuimaus (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, hänen on odotettava näiden vaikutusten häviämistä ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Laskimoon annettavan ihmisen immunoglobuliinihoidon yhteydessä saattaa joskus ilmetä seuraavanlaisia haittavaikutuksia: vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelsärky, matala verenpaine ja kohtalainen alaselkäsärky.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun, ja yksittäisissä tapauksissa, anafylaktisen sokin, myös potilailla, joilla aikaisempien antokertojen aikana ei ole ilmennyt yliherkkyyttä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin antamisen yhteydessä on ilmennyt ohimeneviä aseptisia meningiittitapauksia ja harvinaisissa tapauksissa on havaittu ohimeneviä ihoreaktioita (myös ihon punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) – esiintymistiheisyys tuntematon).

Palautuvia hemolyyttisiä reaktioita on todettu etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB ja jotka saavat immunomodulaatiivista hoitoa. Suurten IVIg-annosten jälkeen voi harvoin kehittyä verensiirtoa edellyttävä hemolyyttinen anemia (ks. kohta 4.4).

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvoin: Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI) tai tromboembolisia reaktioita, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoveritulppa ja syvä laskimotromboosi.

#### Haittavaikutustaulukko

Privigenillä suoritettiin seitsemän kliinistä tutkimusta; tutkimuksiin osallistui primaaria immuunipuutosta sairastavia potilaita (PID-tutkimus), primaaria immunotrombositopeniaa sairastavia potilaita (ITP-tutkimus) sekä kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa (CIDP) sairastavia potilaita. Pivotaalisessa PID-tutkimuksessa 80 potilasta hoidettiin Privigenillä. Näistä 72 suoritti loppuun 12 kuukauden pituisen hoidon. PID-jatkotutkimuksessa 55 potilasta hoidettiin Privigenillä. Lisäksi yksi kliininen tutkimus käsitti 11 PID-potilasta Japanissa. Kahdessa ITP-tutkimuksessa oli kummassakin mukana 57 potilasta. CIDP-tutkimuksia toteutettiin kaksi; 28 ja 207 potilaalla.

Useimmat näissä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Seuraavassa taulukossa esitetään yleiskatsaus näissä seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa havaituista haittavaikutuksista MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (elinjärjestelmäluokka, termistö ja

esiintymistiheys) mukaisesti. Esiintymistiheys on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Spontaaniin markkinoilletulon jälkeisten haittavaikutusilmoitusten yleisyys on luokiteltu tuntemattomaksi.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys potilasta kohden	Esiintymistiheys infuusiota kohden
<b>Infektiot</b>	Aseptinen meningiitti	Melko harvinainen	Harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>	Anemia, hemolyyysi (myös hemolyyttinen anemia) <sup>β</sup> , leukopenia	Yleinen	Melko harvinainen
	Anisosytoosi (myös mikrosytoosi)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Trombosytoosi		Harvinainen
	Neutrofiilien määrän vähentyminen	Tuntematon	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	Yleinen	Melko harvinainen
	Anafylaktinen sokki	Tuntematon	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	Päänsärky (myös sinuspäänsärky, migreeni, epä mukava tunne päässä, jännityspäänsärky)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Huimaus (myös kiertohuimaus)	Yleinen	Melko harvinainen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Vapina		Harvinainen
<b>Sydän</b>	Palpitaatiot, takykardia	Melko harvinainen	Harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio, kuumat aallot (myös ihon kuumotus, verekkyyys)	Yleinen	Melko harvinainen
	Hypotensio		Harvinainen
	Tromboemboliset tapahtumat, vaskuliitti (myös ääreisverisuoniston sairaus)	Melko harvinainen	Harvinainen
	Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio	Tuntematon	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus (myös rintakipu, epä mukava tunne rintakehässä, kivulias hengitys)	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Yleinen	Yleinen
	Vatsakipu		Melko harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Hyperbilirubinemia	Yleinen	Harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihohäiriöt (myös ihottuma, kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, eryteema, ihon kesiminen)	Yleinen	Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihaskipu (myös lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön kipu)	Yleinen	Melko harvinainen

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Valkuaisvirtsaus, veren kreatiniiniarvon suureneminen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon	Tuntematon
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kipu (myös selkäkipu, raajakipu, nivelkipu, niskakipu, kasvojen kipu), kuume (myös vilunväristykset), influenssan kaltainen sairaus (myös nenänielutulehdus, nielun ja kurkunpään kipu, rakkulat suunielussa, puristava tunne nielussa)	Hyvin yleinen	Yleinen
	Uupumus	Yleinen	Yleinen
	Astenia (myös lihasheikkous)		Melko harvinainen
	Injektiokohdan kipu (myös epämurkava tunne infuusiokohdassa)	Melko harvinainen	Harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Hemoglobiiniarvon pieneneminen (myös punasolumäärän väheneminen, hematokriittiarvon pieneneminen), (suora) Coombsin koe positiivinen, alaniiniaminotransferaasin kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen, veren laktaattidehydrogenaasin kohoaminen	Yleinen	Melko harvinainen

<sup>β</sup> Esiintymistiheys on laskettu sellaisten tutkimusten perusteella, jotka valmistuivat ennen kuin immunoaffiniteettikromatografiaan (IAC) perustuva isoagglutiniinin vähentämisyksikkö otettiin käyttöön Privigen-valmisteen tuotannossa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen (Post-Authorization Safety Study, PASS) ”Privigen-valmisteen käyttö ja hemolyyttinen anemia aikuisilla ja lapsilla sekä Privigen-valmisteen turvallisuusprofiili lapsilla, joilla on CIDP - Havainnoiva sairaalapohjainen kohorttitutkimus Yhdysvalloissa” tietoja arvioitaessa tunnistettiin 4 tapausta hemolyyttistä anemiaa IAC-vaiheen lisäämisen jälkeen valmistettua Privigen-valmistetta saaneiden 7 759 potilaan joukossa, ja 47 tapausta hemolyyttistä anemiaa ennen IAC-vaiheen lisäämistä valmistettua Privigen-valmistetta saaneiden 9 439 potilaan joukossa (lähtötilanne). Todennäköisen hemolyyttisen anemian kokonaisesiintyvyydessä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä 89 %:n vähenemä, joka perustuu sairaala-/avohoitoympäristön, iän, sukupuolen, Privigen-annoksen ja Privigen-valmisteen käyttöaiheen suhteen korjattuun ilmaantuvuuden suhdelukuun 0,11 (yksitahoinen p-arvo < 0,01). Todennäköiset hemolyyttiset anemiatapaukset määritettiin sairaalasta kotiutettaessa asetetun International Classification of Disease (ICD)-9- tai ICD-10-luokituksen hemolyyttiselle anemialle spesifin diagnoosikoodin perusteella. Mahdolliset hemolyyttiset anemiatapaukset koostuivat määrittelemättömistä verensiirtoreaktioista, jotka tunnistettiin sairaalasta kotiutettaessa asetettujen ICD-9- tai ICD-10-koodien perusteella tai katselmoimalla sairaaloiden laskuerittelytietoja, joissa haptoglobiinimäärityksellä tai suoralla tai epäsuoralla antiglobuliinitestillä oli ajallinen yhteys hemolyyttisen anemian selvittelyyn.

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskevat turvallisuustiedot ja muut tiedot riskitekijöistä, ks. kohta 4.4.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä Privigenin tutkimuksissa haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä, samantyyppisiä ja yhtä vaikeaa-asteisia lapsilla ja aikuisilla. Myyntiin tulon jälkeisissä raporteissa on havaittu, että hemolyysitapausten osuus kaikista raporteista on lapsilla hieman suurempi kuin aikuisilla. Ks. kohdasta 4.4 lisätietoja riskitekijöistä ja suosituksia seurannasta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa nesteylikuormituksen ja hyperviskositeetin, varsinkin riskipotilailla, kuten iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoserumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali immunoglobuliini, laskimoon, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää enimmäkseen immunoglobuliini G:tä (IgG), ja siinä on laaja kirjo vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää normaaliväestössä esiintyviä IgG-vasta-aineita. Se valmistetaan yleensä vähintään 1 000 luovuttajan poolatusta plasmasta. Sen immunoglobuliini G:n alaluokkien jakauma vastaa läheisesti vastaavaa jakaumaa ihmisen luonnollisessa plasmassa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa poikkeuksellisen matalat immunoglobuliini G:n pitoisuudet normaalialueelle ja siten torjua infektioita.

Vaikutusmekanismi muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidoissa ei ole täysin selvä, mutta siihen kuuluvat immunomoduloivat vaikutukset.

Privigenin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin 7 etenevässä, avoimessa yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa Euroopassa (ITP-, PID- ja CIDP- tutkimukset), Japanissa (PID- ja CIDP- tutkimukset) ja Yhdysvalloissa (PID- ja CIDP- tutkimukset).

Turvallisuutta koskevia lisätietoja kerättiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa (PASS), joka oli Yhdysvalloissa erilaisia immunologisia sairauksia sairastaville potilaille tehty havainnoiva monikeskustutkimus.

#### *PID*

PID-pivotaalitutkimuksessa oli mukana kaikkiaan 80 iältään 3–69-vuotiasta potilasta. 19 (3–11-vuotiasta) lasta, 12 (12–16-vuotiasta) nuorta ja 49 aikuista sai Privigen-hoitoa 12 kuukauden ajan. Infuusioita annettiin 1038, joista 272 (16 potilaalle) 3 viikon hoito-ohjelmassa ja 766 (64 potilaalle) 4 viikon hoito-ohjelmassa. Kolmen ja neljän viikon hoito-ohjelmissa annetut mediaaniannokset olivat lähes samansuuruiset (428,3 mg ja 440,6 mg IgG:tä painokiloa kohti).

PID-jatkotutkimuksessa oli mukana kaikkiaan 55 iältään 4–81-vuotiasta potilasta. 13 (3–11-vuotiasta) lasta, 8 (12–15-vuotiasta) nuorta ja 34 aikuista sai Privigen-hoitoa 29 kuukauden ajan. Infuusioita annettiin 771, ja mediaaniannos oli 492,3 mg IgG:tä painokiloa kohti.

#### *ITP*

ITP-pivotaalitutkimuksessa kaikkiaan 57 iältään 15–69-vuotiasta potilasta sai 2 Privigen-infuusiota, eli infuusioiden kokonaismäärä oli 114. Kaikille potilaille annettiin kummallakin infuusiokerralla tarkoin hoito-ohjelman mukainen annos eli 1 g painokiloa kohti (mediaani 2 g IgG:tä painokiloa kohti).

Toisessa ITP-tutkimuksessa 57 potilasta, iältään 18–65 v, joilla oli primaari immunotrombosytopenia (lähtötilanteen trombosyyttiarvot  $\leq 30 \times 10^9/l$ ), saivat Privigen-hoitoa annoksella 1 g/kg. Päivänä 3 potilaat saattoivat saada toisen annoksen, 1 g/kg. Jos potilaan trombosyyttiarvo oli  $< 50 \times 10^9/l$  päivänä 3, tämä toinen annos oli pakollinen. Yhteensä 42 tutkittavalla (74 %) trombosyyttiarvo

suureni vähintään kerran tasolle  $\geq 50 \times 10^9/l$  kuuden vuorokauden kuluessa ensimmäisen infuusion jälkeen, mikä oli hyvin odotettujen rajojen sisäpuolella. Toinen annos tutkittaville, joiden trombosyyttiarvo oli  $\geq 50 \times 10^9/l$  ensimmäisen annoksen jälkeen, tuotti oleellista lisähyötyä: trombosyyttiarvo suureni enemmän ja suureneminen oli pitkäkestoisempaa kuin kerta-annoksen saaneilla. 30 %:lla tutkittavista, joiden trombosyyttiarvo oli ensimmäisen annoksen jälkeen  $< 50 \times 10^9/l$ , trombosyyttivaste oli pakollisen toisen annoksen jälkeen  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

### *CIDP*

Ensimmäisessä CIDP tutkimuksessa, joka oli avoin prospektiivinen monikeskustutkimus (Privigenin vaikutus mobiliteettiin ja autonomiaan, PRIMA-tutkimus), 28:aa potilasta (joista 13 oli aiemmin saanut ja 15 ei ollut saanut immunoglobuliinia laskimoon [IVIG]) hoidettiin Privigenin latausannoksella 2 g/painokilo 2–5 vuorokauden aikana, minkä jälkeen potilaat saivat kuusi ylläpitoannosta 1 g/painokilo 1–2 vuorokauden aikana kolmen viikon välein. Aiemmin hoidettujen potilaiden IVIG-hoito keskeytettiin siihen saakka, kunnes heidän tilansa vahvistettiin huonontuneen ennen Privigen-hoidon aloittamista. Korjatulla 10 pisteen INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) -asteikolla havaittiin 17 potilaalla 28 potilaasta kliinisesti merkittävä vähintään yhden pisteen parannus lähtötasosta hoitoviikkoon 25. INCAT-vasteluku oli 60,7 % (95 %:n luottamusväli [42,41; 76,4]). 9 potilaalla esiintyi vaste aloitusannoksen saamisen jälkeen viikkoon 4 mennessä ja 16 potilaalla esiintyi vaste viikkoon 10 mennessä.

Lihaskuononasteet mitattuina MRC-pisteinä (Medical Research Council) paranivat kaikilla potilailla 6,9 pistettä (95 %:n luottamusväli [4,11; 9,75]), aiemmin hoidetuilla potilailla 6,1 pistettä (95 %:n luottamusväli [2,72; 9,44]) ja hoitamattomilla potilailla 7,7 pistettä (95 %:n luottamusväli [2,89; 12,44]). MRC-vasteaste, vähintään 3 pisteen parannus, oli 84,8 %, mikä oli samanlainen aiemmin hoidetuilla (81,5 % [58,95; 100,00]) ja hoitamattomilla (86,7 % [69,46; 100,00]) potilailla. Potilaiden, jotka määritettiin INCAT:n mukaan ei vastaajiksi, lihasvoimakkuus parani 5,5 pistettä (95 %:n luottamusväli [0,6; 10,2]) verrattuna INCAT-vastaajiin (7,4 pistettä (95 %:n luottamusväli [4,0; 11,71])).

Toisessa tutkimuksessa, joka oli prospektiivinen, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra eli PATH-tutkimus), 207 CIDP-potilasta sai Privigeniä tutkimuksen esisatunnaistamisvaiheen aikana. Potilaat, joista kaikki olivat saaneet IVIg-hoitoa vähintään 8 viikon ajan ja joiden riippuvuuden IVIg-hoidosta vahvasti kliinisesti ilmeinen tilan huonontuminen korkeintaan 12 viikkoa kestäneen IVIg-hoidon lopetusvaiheen aikana, saivat Privigen-hoitoa latausannoksella 2 g/painokilo, minkä jälkeen potilaat saivat enintään neljä ylläpitoannosta 1 g/painokilo kolmen viikon välein enintään 13 viikon ajan.

Lopetusvaiheen kliinisen huonontumisen jälkeen CIDP-potilaiden tilan kliiniseksi paranemiseksi laskettiin vähintään yhden pisteen lasku korjatulla INCAT-asteikolla. Tämän lisäksi paranemiseksi laskettiin vähintään 4 pisteen nousu R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) -asteikolla, keskimääräisen otevoiman kasvu vähintään 8 kPa tai vähintään 3 pisteen kasvu MRC-yhteispistemäärässä. Kaiken kaikkiaan 91 %:lla tutkittavista (188 potilaalla) tila parani vähintään yhdellä yllä mainituista kriteereistä mitattuna viikkoon 13 mennessä.

Korjatulla INCAT-asteikolla mitattuna vasteaste viikkoon 13 mennessä oli 72,9 % (151 / 207 potilaasta), heistä 149 potilasta vastasi hoitoon jo viikolla 10. Yhteensä 43 potilaalla 207 potilaasta CIDP:n status parani korjatulla INCAST-asteikolla arvioituna lähtötilanteeseen verrattuna.

Hoitojakson lopussa pisteiden keskimääräinen paraneminen referenssikäyntiin verrattuna oli 1,4 pistettä PRIMA-tutkimuksessa (1,8 pistettä potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet IVIg-hoitoa) ja 1,2 pistettä PATH-tutkimuksessa.

PRIMA-tutkimuksessa vasteen saaneiden prosenttiosuus MRC-kokonaispisteiden (vähintään 3 pisteen parannus) perusteella oli 85 % (87 % IVIg-hoitoa saamattomilla ja 82 % IVIg-hoitoa aiemmin saaneilla) sekä PATH-tutkimuksessa 57 %. Keskimääräinen aika ensimmäisen yhteenlasketun MRC-vasteluvun saavuttamiseen oli PRIMA-tutkimuksessa 6 viikkoa (6 viikkoa IVIg-hoitoa saamattomilla

ja 3 viikkoa IVIg-hoitoa aiemmin saaneilla) sekä PATH-tutkimuksessa 9,3 viikkoa. MRC-yhteispisteet paranivat PRIMA-tutkimuksessa 6,9 pisteellä (7,7 pistettä IVIg-hoitoa saamattomilla ja 6,1 pistettä IVIg-hoitoa aiemmin saaneilla) ja PATH-tutkimuksessa 3,6 pisteellä. PRIMA-tutkimuksessa otevoiman paraneminen dominoivassa kädessä oli 14,1 kPa (17,0 kPa IVIg-hoitoa saamattomilla ja 10,8 kPa IVIg-hoitoa aiemmin saaneilla), ja PATH-tutkimuksessa otevoiman paraneminen dominoivassa kädessä oli 12,2 kPa. Heikommassa kädessä havaittiin samankaltaisia tuloksia sekä PRIMA- että PATH-tutkimuksessa.

Tehokkuus ja turvallisuusprofiili olivat yleisesti ottaen verrannollisia PRIMA-tutkimuksessa ja PATH-tutkimuksessa CIDP-potilailla.

#### Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS)

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä turvallisuustutkimuksessa (PASS), joka oli havainnoiva sairaalapohjainen kohorttitutkimus, selvitettiin 1.1.2008-30.4.2019 Privigen-hoidon jälkeistä hemolyyttisen anemian riskiä potilailla, joilla oli erilaisia immunologisia sairauksia. Hemolyyttisen anemian riski arvioitiin ennen (lähtötilanne) ja jälkeen immunoaffiniteettikromatografia (IAC) -vaiheen käyttöönottoa riskienminimointitoimenpiteenä Privigen-valmisteiden tuotantoprosessissa. Todennäköiset hemolyyttiset anemiatapaukset määritettiin sairaalasta kotiutettaessa asetetun International Classification of Disease (ICD)-9- tai ICD-10-luokituksen hemolyyttiselle anemialle spesifin diagnoosikoodin perusteella. (Mahdolliset hemolyyttiset anemiatapaukset koostuivat määrittelemättömästä verensiirtoreaktiosta, joka tunnistettiin sairaalasta kotiutettaessa asetettujen ICD-9- tai ICD-10-koodien tai sairaalalaskun erittelytietojen katselmoinnin perusteella ja jolla oli ajallinen yhteys hemolyyttisen anemian selvittämiseksi tehtyyn haptoglobiinimääritykseen tai suoraan tai epäsuoraan antiglobuliinitestiin.)

Hemolyyttisen anemian kokonaisesiintyvyydessä havaittiin IAC-vaiheen käyttöönoton jälkeen lähtötilanteeseen nähden tilastollisesti merkitsevä 89 %:n vähenemä (perustuu sairaala-/avohoitoympäristön, iän, sukupuolen, Privigen-annoksen ja Privigen-valmisteiden käyttöaiheen suhteen korjattuun ilmaantuvuuden suhdelukuun 0,11; yksitahoinen p-arvo < 0,01)

	<b>Lähtötaso</b>	<b>IAC</b>
Jakso <sup>φ</sup>	1.1.2008– 31.12.2012	1.10.2016– 30.4.2019
Anti-A-tiitterien mediaani <sup>£</sup>	1:32	1:8
Anti-B-tiitterien mediaani <sup>£</sup>	1:16	1:4
Todennäköiset hemolyyttiset anemiatapaukset <sup>a</sup> c	47	4
Potilaiden lukumäärä (n)	n = 9 439	n = 7 759
Todennäköisten hemolyyttisten anemiatapausten <sup>a</sup> karkea ilmaantumistiheys 10 000 riskissä olevaa potilaspäivää kohden	0,74 95 % CI <sup>&amp;</sup> : 0,54–0,98	0,08 95 % CI: 0,02–0,20
Todennäköisten hemolyyttisten anemiatapausten <sup>a</sup> ilmaantumistiheyden vähenemä lähtötilanteeseen nähden	-	89 %
Korjattu <sup>□</sup> hemolyyttisen anemian ilmaantuvuuden suhdeluku lähtötilanteeseen nähden	-	0,11 95 % CI: 0,04–0,31; yksitahoinen p-arvo: < 0,01

<sup>φ</sup> Alustavana hemolyyttisen anemian riskienminimointitoimenpiteenä suljettiin pois 1.10.2013-31.12.2015 ne veriplasman luovuttajat, joilla anti-A-tiitteri oli korkea. Poissulkeminen osoitti, että todennäköisen hemolyyttisen anemian ilmaantuvuus väheni 38 % lähtötilanteeseen nähden, ja se korvattiin myöhemmin IAC-vaiheella Privigen-valmisteiden tuotantoprosessissa edellä kuvatun mukaisesti.

<sup>£</sup> Isoagglutiniini-tiitterien mediaanit määritettyinä Ph.Eur.:n mukaisella suoralla määritysmenetelmällä

<sup>a</sup> Todennäköinen hemolyyttinen anemiatapaus: määritelmä huomioi sairaalasta kotiutettaessa asetetun International Classification of Disease (ICD)-9- tai ICD-10-luokituksen hemolyyttiselle anemialle spesifin diagnoosikoodin sekä ilmenemisajankohdan aikavälillä ensimmäinen infuusio – enintään 30 vuorokautta viimeisestä infuusiosta, jos Privigen-infuusioita annettiin >1

& Luottamusväli (Confidence Interval)

□ Korjattu seuraavien suhteen: sairaala-/avohoitoympäristö, ikä, sukupuoli, Privigen-annos ja Privigen-valmisteen käyttöaihe

Todennäköisen hemolyyttisen anemian ilmenemistiheyden vähenemä IAC-vaiheen käyttöönoton jälkeen lähtötilanteeseen nähden oli erityisen korostunut potilailla, jotka saivat Privigen-annoksia  $\geq 0,75$  g painokiloa kohti.

Lisäksi koko tutkimusperiodin aikana (1.1.2008-30.4.2019) tunnistettiin 28 pediatria alle 18-vuotiasta CIDP-potilasta. Hemolyyttistä anemiaa, aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, vaikeaa anafylaktista reaktiota tai tromboembolista tapahtumaa ei ilmennyt yhdelläkään pediatriasta CIDP-potilaista, joille annettiin kaikkiaan 486 Privigen-antokertaa. Kahdella potilaista ilmeni kohtalainen anafylaktinen reaktio, mikä vastaa 0,4 %:a kaikista Privigen-antokerroista.

### Pediatriset potilaat

Aikuisten ja pediatrien tutkimuspotilaiden välillä ei havaittu eroja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa tai turvallisuusprofiilissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin biologinen hyväksikäytettävyys saajan verenkierrassa on välitön ja täydellinen laskimonsisäisen annon jälkeen.

### Jakautuminen

Se jakautuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaarisen nesteen välillä. Tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan noin 3–5 vuorokauden kuluttua.

### Eliminaatio

IgG ja IgG-kompleksit pilkkoutuvat retikuloendoteliaalisen järjestelmän soluissa. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti. Privigenin farmakokineettiset parametrit määritettiin eräässä primaarista immuunipuutosta sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa (PID-tutkimus) (ks. kohta 5.1). Farmakokineettisiin määrittäisiin osallistui 25 potilasta (13–69 vuotta). Tässä tutkimuksessa Privigenin puoliintumisajan mediaani oli primaaria immuunipuutosta (PID) sairastavilla potilailla 36,6 vrk. Tämän tutkimuksen seurantaosassa 13 iältään 3–65-vuotiasta primaaria immuunipuutosta sairastavaa potilasta osallistui farmakokineettiseen osatutkimukseen. Tässä tutkimuksessa Privigenin puoliintumisajan mediaani oli 31,1 vrk (ks. alla oleva taulukko).

### **Privigenin farmakokineettiset parametrit primaaria immuunipuutosta (PID) sairastavilla potilailla**

<b>Parametri</b>	<b>Pivotaalinen tutkimus (N= 25) ZLB03 002CR Mediaani (vaihteluväli)</b>	<b>Jatkotutkimus (N= 13) ZLB05 006CR Mediaani (vaihteluväli)</b>
C <sub>max</sub> (huippu, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C <sub>min</sub> (minimi, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) 3 viikon aikataulu 9,4 (7,3–13,2) (4 viikon aikataulu)
t <sub>1/2</sub> (vrk)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C<sub>max</sub>, huippupitoisuus seerumissa; C<sub>min</sub>, minimipitoisuus seerumissa; t<sub>1/2</sub>, eliminaation puoliintumisaika

### Pediatriset potilaat



Aikuisten ja pediatrien PID-tutkimuspotilaiden välillä ei todettu eroa farmakokineettisissä parametreissa. CIDP:tä sairastavien pediatrien potilaiden osalta tietoa farmakokineettisistä ominaisuuksista ei ole.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmisen elimistöön normaalisti kuuluvia aineita. L-proliini on fysiologinen, ei-välttämätön aminohappo.

Privigenin turvallisuus on määritetty useissa prekliinisissä tutkimuksissa, etenkin apuaineen L-proliinin suhteen. Jotkin hyperprolinemiaa koskevat julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäkestoisilla korkeilla L-proliiniannoksilla on vaikutuksia aivojen kehittymiseen hyvin nuorilla rotilla. Mitään vaikutuksia aivojen kehittymiseen ei kuitenkaan havaittu tutkimuksissa, jossa annokset oli suunniteltu vastaamaan Privigenin kliinisiä käyttöaihteita. Ei-kliinisissä tutkimuksissa, joiden kohteena on ollut lääkkeen farmakologinen turvallisuus ja toksisuus, ei ole todettu lääkkeen aiheuttavan erityistä vaaraa ihmiselle.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

L-proliini  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, laimentimien eikä liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

#### Säilyvyys ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Kun injektiopullo on avattu, sen sisältö on käytettävä välittömästi. Koska Privigen-liuos ei sisällä säilytysainetta, se on infusoitava välittömästi.

#### Säilyvyys laimentamisen jälkeen:

Jos tuote on laimennettu pitoisuuksien pienentämiseksi (ks. kohta 6.6), suositellaan välitöntä käyttöä laimentamisen jälkeen. Privigenin käyttösäilyvyys on 5 % glukoosiliuoslaimennuksen jälkeen lopulliseen pitoisuuteen 50 mg/ml (5 %) osoitettu 10 päivän ajan 30 °C:ssa, mutta mikrobikontaminaation näkökohtaa ei ole tutkittu.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

25 ml liuosta yhdessä injektiopullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu elastomeeritulpalla, alumiinikannella ja auki napsautettavalla muovikannella; etiketissä on integroitu ripustin.

50 tai 100 ml liuosta yhdessä injektio­pullossa (tyypin I tai II lasia), joka on suljettu elastomeeritulpalla, alumiinikannella ja auki napsautettavalla muovikannella; etiketissä on integroitu ripustin.

200 tai 400 ml liuosta yhdessä injektio­pullossa (tyypin II lasia), joka on suljettu elastomeeritulpalla, alumiinikannella ja auki napsautettavalla muovikannella; etiketissä on integroitu ripustin.

Pakkaus­koot

1 injektio­pullo (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml tai 40 g/400 ml),  
3 injektio­pulloa (10 g/100 ml tai 20 g/200 ml).

Kaikkia pakkaus­kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Privigen toimitetaan käyttövalmiina liuoksena kertakäyttöisissä injektio­pulloissa. Valmiste tulee saattaa huoneen­lämpöiseksi (25 °C) ennen käyttöä. Privigen pitää antaa ilmastusaukollisen infuusio­letkun kautta. Infuusio­letkujen huuhtelu fysiologisella suolaliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella on sallittua. Lämpäise tulppa aina keskeltä, siihen merkityn alueen kohdalta.

Liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalin­hohtoinen ja väritön tai vaalean­keltainen. Sameaa tai hiukkasia sisältävää liuosta ei pidä käyttää.

Jos lääke halutaan laimentaa, tulisi käyttää 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Jotta saadaan 50 mg:n/ml (5 %) immunoglobuliiniliuos, Privigen 100 mg/ml (10 %) tulee laimentaa yhtä suurella määrällä 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Privigenin laimennuksen aikana on noudatettava tarkkaa aseptista tekniikkaa.

Käyttämätön lääke­valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 marraskuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22  
Sveitsi

tai

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

• **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Privigen 100 mg/ml infuusioneste, liuos  
ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg).

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia 100 mg

IgG:n puhtaus .....  $\geq 98 \%$

IgA .....  $\leq 25$  mikrog

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Sijoitetaan rasian etusivun oikeaan yläkulmaan ilmoittaen säiliön kokonaissisällön ja tilavuuden.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-proliini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos (10 %).

Sisältö: 1 injektiopullo

Sisältö: 3 injektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Myyntiluvan haltija:  
CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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 (3 injektiopullon pakkauskoko)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 injektiopullon pakkauskoko)

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Privigen 100 mg/ml infuusioneste, liuos  
ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg).

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia 100 mg. IgG:n puhtaus  $\geq 98\%$ . IgA  $\leq 25$  mikrog.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Sijoitetaan etiketin oikeaan yläkulmaan ilmoittaen säiliön kokonaissisällön ja tilavuuden.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-proliini, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos (10 %).

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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 (3 injektiopullon pakkauskoko)  
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 injektiopullon pakkauskoko)  
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

### Privigen 100 mg/ml (10 %) infuusioneste, liuos ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Privigen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Privigen-valmistetta
3. Miten Privigen-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Privigen-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Privigen on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Privigen on**

Privigen kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ihmisen normaaleiksi immunoglobuliineiksi. Immunoglobuliineja kutsutaan myös vasta-aineiksi. Ne ovat veren valkuaisaineita (proteiineja), jotka auttavat elimistöä taistelemaan infektioita vastaan.

##### **Miten Privigen vaikuttaa**

Privigen sisältää immunoglobuliineja, jotka ovat peräisin terveiden ihmisten verestä. Lääke toimii täsmälleen samalla tavoin kuin immunoglobuliinit, joita on luonnostaan terveiden ihmisten veressä.

##### **Mihin Privigen-valmistetta käytetään**

Privigen-valmistetta käytetään aikuisten ja lasten (0–18-vuotiaiden) hoitoon seuraavissa tapauksissa:

- A) Veren normaalia alhaisempien immunoglobuliinipitoisuuksien korjaamiseen normaalille tasolle (korvaushoito):
1. Potilaat, joilla on synnynnäisesti heikentynyt kyky tai kyvyttömyys tuottaa immunoglobuliineja (primaari immuunipuutos [PID]).
  2. Potilaat, joilla on hankinnainen immuunipuutos (SID) ja vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on joko todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus tai IgG seerumipitoisuus < 4 g/l.
- B) Tiettyjen tulehduksellisten sairauksien hoitoon (immunomodulaatio). Tällaiset potilaat voidaan jakaa 5 ryhmään:
1. Potilaat, joilla ei ole riittävästi verihitaleita (trombosyyttejä) (primaari immunotrombosytopenia [ITP]) ja joiden verenvuotoriski on suurentunut tai joille on tarkoitus suorittaa lähiaikoina leikkaus.
  2. Potilaat, jotka sairastavat Guillain–Barrén oireyhtymää. Tämä on äkillinen sairaus, jossa ääreishermot tulehtuvat. Tämä aiheuttaa vakavaa lihasheikkoutta pääasiassa jaloissa ja yläraajoissa.

3. Kawasakin tautia sairastavat potilaat. Tämä on äkillinen sairaus, jota esiintyy etupäässä pikkulapsilla. Sille on tyypillistä verisuonten tulehdus kaikkialla kehossa.
4. Kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa (CIDP) sairastavat potilaat. Tämä on krooninen sairaus, jolle on tyypillistä ääreishermostojen tulehdus, josta aiheutuu lihasheikkoutta ja/tai tunnottomuutta pääasiassa sääressä ja yläraajoissa.
5. Potilaat, joilla on multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN). Tämä on hitaasti etenevä liikehermostojen sairaus, jossa esiintyy käsivarsien ja jalkojen heikkoutta.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Privigen-valmistetta

- ➔ Lue tämä kohta huolellisesti. Sinun ja lääkärin pitää ottaa huomioon nämä tiedot ennen kuin sinulle annetaan Privigen-valmistetta.

**ÄLÄ** ota Privigen-valmistetta

- jos olet allerginen ihmisen immunoglobuliineille tai proliinille.
- jos vereesi on kehittynyt vasta-aineita IgA-tyypin immunoglobuliineja vastaan.
- jos sinulla on tyypin I tai II hyperprolinemia (periytyvä sairaus, josta aiheutuu korkeita proliinimismen aminohapon pitoisuuksia veressä). Tämä on äärimmäisen harvinainen sairaus. Sitä esiintyy maailmanlaajuisesti vain muutamassa perheessä.

### Varoitukset ja varotoimet

#### Mitkä tilanteet lisäävät haittavaikutusten vaaraa?

- ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle ennen hoitoa, jos jokin seuraavassa luetelluista koskee sinua:
- Saat tätä lääkettä suurina annoksina joko yhtenä päivänä tai useana päivänä ja veriryhmäsi on A, B tai AB ja/tai sinulla on tulehduksellinen perussairaus. Immunoglobuliinien on näissä tilanteissa yleisesti raportoitu lisännen veren punasolujen hajoamisen vaaraa (hemolyysi).
  - Olet ylipainoinen, iäkäs, sairastat diabetesta, olet ollut pitkän aikaa vuodelevossa, sinulla on korkea verenpaine, veritilavuutesi on pienentynyt (hypovolemia), sinulla on ongelmia verisuonistossasi (verisuonisairauksia), sinulla on lisääntynyt taipumus saada verihyytymiä (trombofilia tai tromboottiset episodit), sinulla on sairaus tai tila, joka aiheuttaa veren paksuuntumista (yliviskoosinen veri). Näissä olosuhteissa immunoglobuliinit voivat lisätä sydänkohtauksen (sydäninfarktin), aivohalvauksen, keuhkoveritulppien (keuhkoembolia) tai jalan verisuonitukoksen vaaraa, vaikka se onkin hyvin harvinaista.
  - Olet diabeetikko. Vaikka Privigen ei sisällä sokeria, se voidaan laimentaa erityisellä sokeriliuksella (5 % glukoosia), joka voi vaikuttaa verensokeripitoisuuteen.
  - Sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia tai käytät lääkevalmisteita, joista voi olla haittaa munuaisille (munuaistoksiset lääkevalmisteet). Näissä tilanteissa immunoglobuliinit saattavat lisätä vakavaa ja/tai hengenvaarallista munuaisten toiminnan nopean heikkenemisen vaaraa (akuutti munuaisten vajaatoiminta), vaikka se onkin hyvin harvinaista. Kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt yksittäisissä hemolyysiin liittyvissä tapauksissa.

#### Millaista seuranta infuusion aikana tarvitaan?

Oman turvallisuutesi vuoksi Privigen-hoito annetaan lääkärin tai terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Tavallisesti sinua seurataan koko infuusion ajan ja vähintään 20 minuuttia sen jälkeen. Tietyissä tilanteissa erityiset varotoimet saattavat olla tarpeen. Tällaisia tilanteita ovat mm.:

- saat Privigen-valmistetta suurella tiputusnopeudella
- saat Privigen-valmistetta ensimmäisen kerran tai uudestaan pitkän (esim. useita kuukausia kestäneen) hoitotaun jälkeen.

Näissä tapauksissa sinua tarkkaillaan tarkasti koko infuusion ajan ja vähintään yhden tunnin ajan sen jälkeen.

#### Milloin infuusion hidastaminen tai lopettaminen voi olla tarpeen?



- Saat tietämättäsi olla allerginen (yliherkkä) immunoglobuliineille. Todelliset allergiset reaktiot ovat kuitenkin harvinaisia. Niitä voi ilmetä, vaikka olisit aiemmin saanut ihmisen immunoglobuliineja ja olisit aiemmin sietänyt niitä hyvin. Niitä voi ilmetä erityisesti, jos sinulle on kehittynyt vasta-aineita tyypin IgA-immunoglobuliineja vastaan. Näissä harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä allergisia reaktioita, kuten äkillinen verenpaineen lasku tai sokki (ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- Hyvin harvinaisissa tapauksissa immunoglobuliinihoidon jälkeen voi esiintyä verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI). Se johtaa ei-sydänperäiseen nesteeseen kertymiseen keuhkojen tiloihin (ei-sydänperäiseen keuhkopööhön). Verensiirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion oireita ovat vaikea hengitysvaikeus (hengenahdistus), sinertävä iho (syanoosi), poikkeavan pienen veren happipitoisuus (hypoksia), alentunut verenpaine (hypotensio) ja kuume. Oireet ilmenevät tyypillisesti hoidon aikana tai 6 tunnin kuluessa hoidon jälkeen.
  - ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle heti, jos havaitset tällaisia reaktioita Privigen-infuusion aikana. Hän päättää, hidastetaanko infuusionopeutta vai lopetetaanko infuusio kokonaan.

### Verikokeet

- ➔ Kerro lääkärille aina ennen verikokeiden ottamista, että saat Privigen-hoitoa.

Privigen-valmisteen annon jälkeen joidenkin verikokeiden (serologisten kokeiden) tulokset voivat olla harhaanjohtavia tietyn pituisen ajan.

### Infektioihin liittyvää turvallisuustietoa

Privigen on valmistettu ihmisen veriplasmasta (veren nestemäinen aineosa).

Kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistetaan lääkevalmisteita, käytetään toimenpiteitä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaisiin. Näitä ovat:

- veren ja plasman luovuttajien huolellinen valinta, jotta varmistetaan, että luovuttajat, joilla voi olla infektiota, suljetaan pois
- jokainen luovutettu erä ja yhdistetyt plasmaerät tutkitaan virusten ja infektioiden varalta
- sellaisten vaiheiden sisällyttäminen veren ja plasman käsittelyyn, jotka tekevät tehottomiksi tai poistavat mahdolliset virukset.

Näistä toimenpiteistä huolimatta ei ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antoon liittyvää infektion mahdollisuutta voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai odottamattomia viruksia tai muita infektiotyyppejä.

Käytettyjä toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan, kuten ihmisen immuunikatoa aiheuttava virus (HIV), hepatiitti B- ja hepatiitti C -virus, sekä vaipattomia hepatiitti A- ja B19-viruksia vastaan.

Immunoglobuliinien antoon ei ole liittynyt hepatiitti A- tai parvovirus B19 -infektioita. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että valmisteessa olevat vasta-aineet suojaavat näiltä infektioilta.

- On erittäin suositeltavaa, että aina kun sinulle annetaan Privigen-valmistetta, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Privigen**

- ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Veden erittymistä kehosta lisäävien lääkkeiden (loop-diureettien) samanaikaista käyttöä Privigen-hoidon aikana pitää välttää. Lääkärisi päättää, pitääkö sinun käyttää loop-diureetteja tai jatkaa hoitoa niillä.

### Rokotukset

- ➔ Kerro rokottavalle lääkärille ennen rokotuksen antamista, että saat Privigen-hoitoa.

Privigen-valmisteen annon jälkeen joidenkin rokotteiden teho saattaa heikentyä. Näitä ovat eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet, kuten tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotteet. Näiden rokotusten antoa pitää siirtää vähintään 3 kuukautta viimeisen Privigen-infuusion jälkeen.

Tuhkarokkorokotteen ollessa kyseessä rokotteen tehoa heikentävä vaikutus voi kestää jopa vuoden. Sen vuoksi rokotettavan lääkärin pitää tarkistaa tuhkarokkorokotteen teho.

### **Raskaus ja imetys**

- ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle, jos olet raskaana tai imetät tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Privigen-valmistetta raskauden tai imetyksen aikana.

Vasta-aineita sisältäviä lääkkeitä on kuitenkin annettu raskaana oleville ja imettäville naisille. Pitkäaikainen kokemus on osoittanut, että niillä ei ole odotettavissa olevia haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai vastasyntyneeseen.

Jos saat Privigen-valmistetta kun imetät, tässä lääkevalmisteessa olevat vasta-aineet siirtyvät äidinmaitoon. Täten vauvasi saa myös suojaavia vasta-aineita.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Potilailla saattaa esiintyä Privigen-hoidon aikana sellaisia vaikutuksia, kuten huimausta tai pahoinvointia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos näin tapahtuu, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin vaikutukset ovat hävinneet.

### **Privigen sisältää proliinia**

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä, jos sinulla on hyperprolinemia (ks. myös kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Privigen-valmistetta”).

- ➔ Kerro asiasta lääkärille ennen hoitoa.

### **Natriumsisältö**

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 100 ml. Tämä vastaa 0,12 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## **3. Miten Privigen-valmistetta käytetään**

Privigen on tarkoitettu annettavaksi pelkästään tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusio). Yleensä lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen antaa Privigen-valmisteen.

Lääkäri laskee sinulle oikean annoksen painosi, kohdassa 2 ”Varoitukset ja varotoimet” lueteltujen tiettyjen tilanteiden sekä hoitovasteen perusteella. Lasten ja nuorten potilaiden annos lasketaan samalla tavalla kuin aikuisten. Privigen-infuusio annetaan aluksi hitaasti. Jos siedät tätä hyvin, lääkäri voi vähitellen nopeuttaa infuusiota.

### **Jos saat enemmän Privigen-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Yliannostus on erittäin epätodennäköinen, koska Privigen annetaan tavallisesti vain lääkärin valvonnassa. Jos tästä huolimatta saat enemmän Privigen-valmistetta kuin sinun pitäisi, veresi voi tulla liian sakeaksi (hyperviskoosiksi), mikä voi lisätä veritulppien kehittymisen riskiä. Näin voi käydä varsinkin jos sinulla on riskitekijöitä, kuten korkea ikä tai jos sinulla on sydän- tai munuaissairaus. Kerro lääkärille, jos tiedät, että sinulla on sairauksia.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Mahdollisten haittavaikutusten esiintymistä voidaan vähentää tai jopa välttää antamalla Privigen-infuusio hitaasti.

Haittavaikutuksia voi ilmetä, vaikka olisit aiemmin saanut ihmisen immunoglobuliineja ja sietänyt hoitoa hyvin.

Harvinaisissa ja yksittäisissä tapauksissa on myös raportoitu seuraavia immunoglobuliinivalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia:

- vaikea-asteiset yliherkkyysoireet, kuten äkillinen verenpaineen lasku tai anafylaktinen sokki (sinulla voi esiintyä esim. sekavuutta, pyörrytystä, huimausta seisoessa, käsien ja jalkojen kylmyyttä, tuntemuksia sydämen sykkeen poikkeavuuksista tai rintakipua tai näkösi voi sumentua), vaikka aikaisemmillä antokerroilla ei ole ilmennyt yliherkkyyttä
  - ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos huomaat tällaisia oireita Privigen-infuusion aikana. Hän päättää, hidastetaanko infuusionopeutta vai lopetetaanko infuusio kokonaan.
- verihyytymien muodostuminen. Hyytymät voivat kulkeutua verenkierron mukana (tromboemoliset reaktiot) ja aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia: sydäninfarkti (esim. äkillinen rintakipu tai hengenahdistus), aivohalvaus (esim. äkillisesti ilmaantuva lihasheikkous, tuntoaistin ja/tai tasapainon menetys, alentunut vireystaso tai puhevaikeudet), keuhkojen valtimoveritulppa (esim. rintakipu, hengitysvaikeudet tai veren yskiminen), syvä laskimotukos (esim. punoitus, lämmön tunne, kipu, arkuus tai turvotus toisessa tai molemmissa säärissä).
- rintakipu, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kivulias hengitys verensiirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion (TRALI) vuoksi
  - ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle heti, jos sinulla esiintyy mikä tahansa edellä mainituista oireista. Jos tällaisia oireita esiintyy, sinut on välittömästi vietävä sairaalan ensiapuun tutkittavaksi ja hoidettavaksi.
- ohimenevä ei-tarttuva aivokalvotulehdus (korjaantuva aseptinen aivokalvotulehdus)
  - ➔ Kerro lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle heti, jos niskasi on jäykkä ja sinulla esiintyy yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, epänormaali herkkyys valolle, henkiset häiriöt.
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- valkuaisvirtsaisuus
- akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tilapäistä punasolujen määrän vähentymistä (korjaantuva hemolyyttinen anemia/hemolyysi), anemia, leukopenia, anisotsytoosi (myös mikrosytoosi).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset esitetään yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä:

**Hyvin yleinen** (voi esiintyä 1 potilaalla 10:stä):

Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni, epämiellyttävä tunne päässä, jännityspäänsärky), kipu (myös selkäkipu, raajakipu, nivelten ja luiden kipu [artralgia], niskakipu, kasvojen kipu), kuume (myös vilunväristykset), flunssankaltaiset oireet (myös nenän vuotaminen [nenänielutulehdus], kurkkukipu [nielun ja kurkunpään kipu], rakkulat suussa ja nielussa, puristava tunne nielussa).

**Yleinen** (voi esiintyä 1 potilaalla 10:stä):

Punasolumäärän tilapäinen pieneneminen (anemia), punasolujen hajoaminen (hemolyysi, myös hemolyyttinen anemia)<sup>B</sup>, valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), yliherkkyys, huimaus (myös kiertohuimaus), korkea verenpaine (hypertensio), ihon kuumotus (kuten kuumat aallot, verekkyyys), hypotensio (myös matala verenpaine), hengenahdistus (myös rintakipu, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kivulias hengitys), vatsavaivat (pahoinvointi), oksentelu, löysät ulosteet (ripuli), vatsakipu, ihohäiriöt (myös ihottuma, kutina, nokkosihottuma [nokkosrokko], makulopapulaarinen [täpläinen ja näppyläinen] ihottuma, ihon punoitus [eryteema], ihon kesiminen), lihaskipu (myös lihasten kouristelu ja jäykkyys), väsymys (uupumus), fyysinen heikotus (astenia), lihasheikkous.

Rutiininomaisissa laboratoriotutkimuksissa voidaan yleisesti havaita maksan toimintakoearvojen muutoksia (hyperbilirubinemia) sekä verenkuvan muutoksia (esim. positiivinen [suora] Coombsin koe, suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo).

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä 1 potilaalla 100:sta):

Ohimenevä ei-tarttuva aivokalvotulehdus (korjaantuva aseptinen aivokalvotulehdus), punasolujen epäsäännöllinen muoto (mikroskooppinen havainto), suuri määrä verihiutaleita veressä (trombosytoosi), uneliaisuus, väristys (vapina), sydämentykytys, takykardia, tromboemboliset tapahtumat, verenkierron puute alaraajoissa, mikä aiheuttaa esim. kipua kävellessä (ääreisverisuonisairaus), proteiinivirtsaisuus (proteinuria ja veren kreatiniinipitoisuuden nousu), pistoskohdan kipu (myös epämukava tunne infuusiokohdassa).

Seuraavia on havaittu yksittäisissä tapauksissa (markkinoilletulon jälkeen) Privigen-hoitoa saaneilla potilailla: neutrofiilien eli tiettyjen valkosolujen poikkeavan pienen määrän veressä (neutrofiilien määrän vähentyminen), anafylaktinen sokki, verensiirtoon liittyvästä akuutista keuhkovauriosta johtuva kivulias hengitys (TRALI) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

<sup>β</sup> Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten jälkeen hemolyyttisiä anemiatapauksia havaittiin merkittävästi harvemmin Privigen-valmisteen tuotantoprosessiin tehtyjen parannusten ansiosta.

➔ Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Katso lisätietoja olosuhteista, jotka suurentavat haittavaikutusten vaaraa, kohdasta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Privigen-valmistettä”.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Privigen-valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Koska liuos ei sisällä säilytysainetta, terveydenhuollon ammattilaisen täytyy antaa infuusio mahdollisimman pian injektiopullon avaamisen jälkeen.
- Säilytä alle 25 °C.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Privigen sisältää**

- **Vaikuttava aine** on ihmisen normaali immunoglobuliini (IgG-tyypin vasta-aineita). Privigen sisältää 100 mg/ml (10 %) ihmisen valkuaisainetta, josta vähintään 98 % on IgG:tä. IgG-alaluokkien likimääräiset prosenttiosuudet ovat seuraavat:  
IgG<sub>1</sub> ..... 69 %

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

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

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

Tämä lääke sisältää pieniä määriä IgA:ta (alle 25 mikrog/ml).

- **Muut aineet** (apuaineet) ovat proliini-niminen aminohappo, injektioneesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Privigen on infuusionesteenä käytettävä liuos.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai hieman kellertävä.

Pakkauskoot:

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

3 injektioipulloa (10 g/100 ml tai 20 g/200 ml).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Saksa

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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**

#### **Portugal**

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

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

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

**Ireland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ísland**  
CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

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

**Κύπρος**  
CSL Behring EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**  
CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

### **Annostus ja antotapa**

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto annossuosituksista:

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**  
Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**  
NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji  
Tel: +386 41 42 0002

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

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

**Sverige**  
CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

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

Käyttöaihe	Annos	Injektoiden antotiheys
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID)	aloitusannos: 0,4–0,8 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)	ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/painokilo  0,2–0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi
Immunomodulaatio		
Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1 g/painokilo  tai 0,4 g/painokilo/vrk	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 vrk:n kuluessa  2–5 vrk:n ajan
Guillain–Barrén oireyhtymä	0,4 g/painokilo/vrk	5 vrk:n ajan
Kawasakin tauti	2 g/painokilo	yhtenä annoksena asetyylihalisyylisäilykseen lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	aloitusannos: 2 g/painokilo  ylläpitoannos: 1 g/painokilo	jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana  kolmen viikon välein 1–2 vrk:n aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	aloitusannos: 2 g/painokilo  ylläpitoannos: 1 g/painokilo tai 2 g/painokilo	annettuna 2–5 perättäisen päivän ajan  2–4 viikon välein tai 2–5 päivän aikana 4–8 viikon välein

### Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan infuusiona laskimoon, aluksi infuusionopeudella 0,3 ml painokiloa kohti tunnissa noin 30 minuutin ajan. Jos potilas sietää antoa hyvin, antonopeutta voi vähitellen nostaa 4,8 ml:aan painokiloa kohti tunnissa.

Primaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla, jotka ovat sietäneet hyvin infuusionopeuden 4,8 ml painokiloa kohti tunnissa, nopeutta voidaan lisätä asteittain 7,2 ml:aan painokiloa kohti tunnissa. Jos lääke halutaan laimentaa ennen infuusiota, Privigen voidaan laimentaa 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella lopulliseen pitoisuuteen 50 mg/ml (5 %).

## **Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet**

Haittavaikutusten ilmetessä antonopeutta pitää vähentää tai infuusio keskeyttää.

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Privigen-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta tiedetään, mitä valmisteen erää kullekin potilaalle on annettu.

## **Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan seuraavassa kohdassa.

## **Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmiste on oltava huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä. Privigen pitää antaa ilmastusaukollisen infuusiioletkun kautta. Lämpäise tulppa aina keskeltä, siihen merkityn alueen kohdalta.

Liuksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameaa tai hiukkasia sisältävää liuosta ei pidä käyttää.

Jos lääke halutaan laimentaa, suositellaan käytettäväksi 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Jotta saadaan 50 mg:n/ml (5 %), immunoglobuliiniliuos, Privigen 100 mg/ml (10 %) tulee laimentaa yhtä suurella määrällä glukoosiliuosta. Privigen-valmisteen laimennuksen aikana on noudatettava tarkkaa aseptista tekniikkaa.

Kun injektiopullon tulppa on läpäisty aseptisissa olosuhteissa, sen sisältö pitää käyttää heti. Koska liuos ei sisällä säilöntäainetta, Privigen on annettava infuusiona mahdollisimman pian.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.