

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):

IgG₁ 67,8 %

IgG₂ 28,7 %

IgG₃ 2,3 %

IgG₄ 1,2 %

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.
- 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 farmakokineettisestä vasteesta ja hoitovasteesta riippuen. Seuraavat annostusohjeet ovat suuntaa-antavia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä (PID)

Hoito-ohjelman avulla tulisi saavuttaa vähintään 5–6 g/l:n minimipitoisuus (määritetään ennen seuraavaa infuusiota). Tasapaino saavutetaan 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Suositeltava 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 5–6 g/l on luokkaa 0,2–0,8 g painokiloa kohti kuukaudessa. Annosväli vakaan tason saavuttamisen jälkeen vaihtelee 3–4 viikkoon. Minimipitoisuudet on määritettävä ja arvioitava potilaan kliinisen vasteen arvioimisen yhteydessä. Kliinisen vasteen mukaan (esim. infektioitaajuus) voidaan harkita annoksen ja/tai annosvälin muuttamista suurempien minimipitoisuuksien saavuttamiseksi.

Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)

Suosittelut annos on 0,2–0,4 g/kg 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.

Kawasakin tauti

1,6–2,0 g/kg jaettuina annoksina 2–5 vuorokauden aikana tai kerta-annoksena 2,0 g/kg. Potilaille on annettava samanaikaisesti asetyyilisalisyylihappoa.

*Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)**

Suosittelut aloitusannos on 2 g/painokilo jaettuina 2–5 peräkkäisen vuorokauden ajalle, mitä seuraa ylläpitoannos 1 g/painokilo 1–2 peräkkäisen vuorokauden aikana kolmen viikon välein.

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

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

Ylläpiteros: 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, lääkäri 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	Injektioiden antotiheys
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID)	Alkuannos: 0,4 – 0,8 g/painokilo ylläpitoannos: 0,2 – 0,8 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)	0,2 – 0,4 g/painokilo	3–4 viikon välein
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	1,6 – 2 g/painokilo tai 2 g/painokilo	jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana asetyylisalisyylihapon lisäksi yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon 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

*Annos perustuu Privigeniä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa käytettyyn annokseen. Yli 25 viikon hoito on lääkärin harkinnan varaista potilaan vasteen sekä pitkällä aikavälillä esiintyvän ylläpito vasteen 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.

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 (ks. kohta 4.4), antonopeutta voi vähitellen nostaa korkeintaan 4,8 ml:aan painokiloa kohti tunnissa.

Primaaria 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 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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4). Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, erityisesti silloin kun potilaalla on IgA-vasta-aineita. Potilaat, joilla on tyypin I tai II hyperprolinemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään.

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.

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.

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-infusion 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. Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä on saatu remissioon ilman jälkiseuraamuksia usean vuorokauden kuluttua IVIg-hoidon lopettamisen jälkeen. 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 pääasiassa granulosyyttisarjaan) ja kohonneet proteiinipitoisuudet ovat jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää saattaa esiintyä useammin suuriannoksisen IVIg-hoidon (2 g/kg) yhteydessä.

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 trombofiiliset häiriöt, pitkäaikainen immobilisaatiovaihe, vakavasti hypovoleemiset potilaat ja potilaat, joilla on veren viskositeettia suurentavia sairauksia).

Jos potilaalla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita on annettava 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.

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. Potilailla, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita on annettava niin hitaasti ja niin pieninä annoksina kuin käytännön kannalta on mahdollista.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

Ei-sydänperäistä keuhkopöhöä voi esiintyä hyvin harvoin laskimoon annettavien immunoglobuliinivalmisteiden kuten Privigenin annon jälkeen. TRALI-oireyhtymän tyyppi-omaisuuksia ovat vaikea hengitysvaikeus, keuhkopöhö, hypoksemia, normaali vasemman kammion toiminta ja kuume. Oireet ilmenevät tyyppillisesti 1–6 tunnin kuluessa hoidon jälkeen.

Potilaita on seurattava keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta. TRALI-oireyhtymää voidaan hallita happihoidolla ja riittävällä ventilaatiotuellella.

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-ainemäärittelyjä, esim. suoraa antiglobuliinimääritystä (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.

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

Natriumpitoisuus

Privigen on periaatteessa natriumiton.

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 määrittäminen.

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 suoraa tai epäsuoraa toksisia vaikutuksia tiineyteen eikä alkion tai sikiön kehitykseen.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky saattavat heikentyä joidenkin Privigen-valmisteen käyttöön liittyvien haittavaikutusten vuoksi. 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, myös Privigen-hoidon yhteydessä saattaa joskus ilmetä seuraavanlaisia haittavaikutuksia: vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelsärky, matala verenpaine ja kohtalainen alaselkäsärky.

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

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin, myös Privigenin, 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 muu kuin O-ryhmä ja jotka saavat immunomodulaatiivista hoitoa. Suurten IVIg-annosten, myös Privigen-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 tai tromboembolisia reaktioita, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoveritulppa ja syvä laskimotromboosi.

Haittavaikutustaulukko

Privigenillä suoritettiin kuusi 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. Kahdessa ITP-tutkimuksessa oli kummassakin mukana 57 potilasta. CIDP-tutkimuksia toteutettiin kaksi; 28 ja 207 potilaalla.

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

Seuraavassa taulukossa esitetään yleiskatsaus näissä kuudessa 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
Infektiot	Aseptinen meningiitti	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia, hemolyysi (myös hemolyyttinen anemia), leukopenia,	Yleinen
	Anisosytoosi (myös mikrosytoosi), trombosytoosi	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	Anafylaktinen sokki	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky (myös sinuspäänsärky, migreeni, epä mukava tunne päässä, jännityspäänsärky)	Hyvin yleinen
	Huimaus (myös kiertohuimaus)	Yleinen
	Uneliaisuus, vapina	Melko harvinainen
Sydän	Palpitaatiot, takykardia	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, kuumat aallot (myös ihon kuumotus, verekkyy), hypotensio	Yleinen

	Tromboemboliset tapahtumat, vaskuliitti (myös ääreisverisuoniston sairaus)	Melko harvinainen
	Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (myös rintakipu, epämukava tunne rintakehässä, kivulias hengitys)	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Oksentelu, ripuli, vatsakipu	Yleinen
Maksa ja sappi	Hyperbilirubinemia	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihohäiriöt (myös ihottuma, kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, eryteema, ihon kesiminen)	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (myös lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön kipu)	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Valkuaisvirtsaaisuus, veren kreatiniiniarvon suureneminen	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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
	Uupumus, astenia (myös lihasheikkous)	Yleinen
	Injektiokohdan kipu	Melko harvinainen
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvon pieneneminen (myös punasolumäärän väheneminen, hematokriittiarvon pieneneminen), (suora) Coombsin koe positiivinen, alaniiniaminotransferaasin kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen, veren laktaattidehydrogenaasin kohoaminen	Yleinen

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

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä Privigenin tutkimuksissa haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä, samantyyppisiä ja yhtä vaikea-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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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: immunoseerumit 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.

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

Privigenin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin 6 etenevässä, avoimessa yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa Euroopassa (ITP-, PID- ja CIDP tutkimukset), ja Yhdysvalloissa (PID-tutkimus).

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 trombosyyttiärvot $\leq 30 \times 10^9/l$), saivat Privigen-hoitoa annoksella 1 g/kg. Päivänä 3 potilaat saattoivat saada toisen annoksen, 1 g/kg. Jos potilaan trombosyyttiärvot oli $< 50 \times 10^9/l$ päivänä 3, tämä toinen annos oli pakollinen. Yhteensä 42 tutkittavalla (74 %) trombosyyttiärvot 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 trombosyyttiärvot oli $\geq 50 \times 10^9/l$ ensimmäisen annoksen jälkeen, tuotti oleellista lisähyötyä: trombosyyttiärvot suureni enemmän ja suureneminen oli pitkäkestoisempaa kuin kerta-annoksen saaneilla. 30 %:lla tutkittavista, joiden trombosyyttiärvot 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.

Lihaskuusvoimakkuuspisteet 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, lihaskuusvoimakkuus 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 CIPD-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 CIPD-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 CIPD: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 CIPD-potilailla.

Pediatriset potilaat

Aikuisten ja pediatristen tutkimuspotilaiden välillä ei todettu eroja farmakodynaamisissa ominaisuuksissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin biologinen hyväksikäytettävyys saajan verenkierrossa 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 eräessä primaarista immuunipuutosta sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa (PID-tutkimus) (ks. kohta 5.1). Farmakokineettiin 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

Parametri	Pivotaalinen tutkimus (N= 25) ZLB03 002CR Mediaani (vaihteluväli)	Jatkotutkimus (N= 13) ZLB05 006CR Mediaani (vaihteluväli)
C_{\max} (huippu, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C_{\min} (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)
$t_{1/2}$ (vrk)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C_{\max} , huippupitoisuus seerumissa; C_{\min} , minimipitoisuus seerumissa; $t_{1/2}$, eliminaation puoliintumisaika

Pediatriiset 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 käyttöaiheita. 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.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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.

Pakkauskoost

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. Lämpäse 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, tulisi käyttää 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Jotta saadaan 50 mg/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 marraskuu 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 artiklan 114 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 velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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 riskinhallintasuunnitelman 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..... ≤ 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, injektioneiteisiin käytettävä vesi.
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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Myyntiluvan haltija:
CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksa

12. MYYNTELUVAN 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 pakkausko)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 injektiopullon pakkausko)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

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 ≤ 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.

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

Reseptilääke.

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 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, käänny lääkärin tai hoitoalan ammattilaisen puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Privigen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Privigeniä
3. Miten Privigeniä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Privigenin 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 Privigeniä käytetään

Privigeniä 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 tulehdussairauksien hoitoon (immunomodulaatio). Tällaiset potilaat voidaan jakaa 5 ryhmään:
1. Potilaat, joilla ei ole riittävästi verihiutaleita (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 sääri- 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 Privigeniä

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

ÄLÄ ota Privigeniä

- 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 proliinimismien 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 hoitoalan 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 hoitoalan 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 Privigeniä suurella tiputusnopeudella
- saat Privigeniä ensimmäisen kerran tai uudestaan pitkän (esim. useita kuukausia kestäneen) hoitotauon 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 (myös Privigen-hoidon) 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 (hengenahtistus), poikkeavan pienen veren happipitoisuus (hypoksemia), normaali sydämen toiminta (vasemman kammion toiminta) ja kuume. Oireet ilmenevät tyypillisesti 1–6 tunnin kuluessa hoidon jälkeen.
 - ➔ Kerro lääkärille tai hoitoalan 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.

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

Infektioihin liittyvää turvallisuustietoa

Privigen on valmistettu ihmisen veri-plasmasta (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 infektiotyyppisiä.

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 infektiolta.

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

Muut lääkevalmisteet ja Privigen

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

Rokotukset

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

Privigenin 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 rokottavan lääkärin pitää tarkistaa tuhkarokkorokotteen teho.

Raskaus ja imetys

- ➔ Kerro lääkärille tai hoitoalan ammattilaiselle, jos olet raskaana tai imetät tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri päättää, voiko sinulle antaa Privigeniä 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 Privigeniä 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 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 Privigeniä”).

- ➔ Kerro asiasta lääkärille ennen hoitoa.

3. Miten Privigeniä käytetään

Privigen on tarkoitettu annettavaksi pelkästään tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusio). Yleensä lääkäri tai hoitoalan ammattilainen antaa Privigenin. 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 Privigeniä enemmän kuin sinun pitäisi

Yliannostus on erittäin epätodennäköinen, koska Privigen annetaan tavallisesti vain lääkärin valvonnassa. Jos tästä huolimatta saat enemmän Privigeniä 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 hoitoalan ammattilaiselle välittömästi, jos huomaat tällaisia oireita Privigen-infuusion aikana. Hän päättää, hidastetaanko infuusionopeutta vai lopetetaanko infuusio kokonaan.
- verihyytymien muodostuminen. Hyytymät voivat kulkeutua verenkierron mukana (tromboemboliset 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 sääriässä).
- rintakipu, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kivulias hengitys verensiirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion (TRALI) vuoksi
 - ➔ Kerro lääkärille tai hoitoalan 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 hoitoalan ammattilaiselle heti, jos niskasi on jäykkä ja sinulla esiintyy yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, epänormaali herkkyyys valolle, henkiset häiriöt.
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- valkuaisvirtsaisuus
- akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tilapäistä punasolujen määrän vähentymistä (korjaantuva hemolyyttinen anemia/hemolyyysi), anemia, leukopenia, anisotsytoosi (myös mikrosytoosi).

Muita haittavaikutuksia (havaittu Privigenin kliinisissä tutkimuksissa):

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

Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni, epämiellyttävä tunne päässä, jännityspäänsärky), vatsavaivat (pahoinvointi), 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 (hemolyyysi), valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia), yliherkkyysoireet, huimaus (myös kiertohuimaus), korkea verenpaine (hypertensio), ihon kuumotus (kuten kuumat aallot, verekkyysoireet), hypotensio (myös matala verenpaine), hengenahdistus (myös rintakipu, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kivulias hengitys), 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 laboratoriokokeissa voidaan yleisesti havaita maksan toimintakoe- arvojen 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 epäsuunnollinen muoto (mikroskooppinen havainto), suuri määrä verihiutaleita veressä (trombosytoosi), uneliaisuus, väristys (vapina), sydämentykytys, takykardia, tromboemboliset tapahtumat, verenkierron puute alaraajoissa, mikä aiheuttaa esim. kipua kävellessä (ääreisverisuonisairaus), proteiini-virtsaisuus (proteiinuria ja veren kreatiniinipitoisuuden nousu), pistoskohdan kipu.

- ➔ Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai hoitoalan 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 Privigeniä”.

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. Privigenin 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, hoitoalan 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:
IgG₁ 67,8 %
IgG₂ 28,7 %
IgG₃ 2,3 %
IgG₄ 1,2 %
Tämä lääke sisältää pieniä määriä IgA:ta (alle 25 mikrog/ml). Privigen on olennaisesti natriumiton.
- **Muut aineet** (apuaineet) ovat proliini-niminen aminohappo, ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Privigen on infuusionesteinä käytettävä liuos.

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

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.

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
Новимед Фарма ЕООД
Тел: +359 2 850 86 17

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

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

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark
CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Nederland
CSL Behring B.V.
Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα
CSL Behring EΠE
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

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

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

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

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Annostus ja antotapa

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Injektoiden antotiheys
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID)	Alkuannos: 0,4 – 0,8 g/painokilo	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 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
Immunomodulaatio		
Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8 – 1 g/painokilo	1. päivänä, mahd. toistettuna kerran 3 vrk:n kuluessa
	tai 0,4 g/painokilo/vrk	2–5 vrk:n ajan
Guillain–Barrén oireyhtymä	0,4 g/painokilo/vrk	5 vrk:n ajan
Kawasakin tauti	1,6 – 2 g/painokilo	jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana asetyylisalisyylihapon lisäksi
	tai 2 g/painokilo	yhtenä annoksena asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	aloitusannos: 2 g/painokilo	jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana
	ylläpitoannos: 1 g/painokilo	kolmen viikon välein 1–2 vrk:n aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	aloitusannos: 2 g/painokilo	annettuna 2–5 perättäisen päivän ajan
	ylläpitoannos: 1 g/painokilo	2–4 viikon välein
	tai 2 g/painokilo	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 korkeintaan 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 %) glukoosiliuksella lopulliseen pitoisuuteen 50 mg/ml (5 %).

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Haittavaikutusten ilmetessä antonopeutta pitää vähentää tai infuusio keskeyttää. On erittäin suositeltavaa, että aina kun Privigeniä 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 infuusioletkun kautta. 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, suositellaan käytettäväksi 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Jotta saadaan 50 mg/ml (5 %), immunoglobuliiniliuos, Privigen 100 mg/ml (10 %) tulee laimentaa yhtä suurella määrällä glukoosiliuosta. Privigenin 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.