

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Privigen 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)*

En ml innehåller:

humant normalt immunglobulin 100 mg
(renhet minst 98 % IgG)

Varje injektionsflaska med 25 ml lösning innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 50 ml lösning innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 100 ml lösning innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 200 ml lösning innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska med 400 ml lösning innehåller: 40 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁69 %

IgG₂26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Maximalt IgA-innehåll är 25 mikrogram/ml.

*Framställt av plasma från humana donatorer.

Hjälpämne med känd effekt

Privigen innehåller cirka 250 mmol/l (mellan 210 och 290) L-prolin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar eller lätt opaliserande och färglös till blekgul.

Privigen är isotoniskt, med en ungefärlig osmolalitet på 320 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- primära immunbristsjukdomar (PID) med försämrad antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visat specifik antikroppsbrist (PSAF)* eller en IgG serumnivå på <4g/l.

* PSAF = Oförmåga att uppbringa åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikroppstiter för pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Immunmodulering hos vuxna samt barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller för korrigerande av trombocytantalet före kirurgi.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP). Erfarenheten av användning av intravenösa immunglobuliner till barn med CIDP är begränsad.
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska påbörjas och följas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbristtillstånd.

Dosering

Dosen och doseringen beror på indikationen.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter.

Följande doseringar ges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsjukdomar (PID)

Doseringen bör uppnå ett IgG-dalvärde (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Det tar tre till sex månader från behandlingsstart innan jämvikt uppnås.

Rekommenderad startdos är 0,4 till 0,8 g/kg kroppsvikt som engångsdos, följd av minst 0,2 g/kg kroppsvikt var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett dalvärde för IgG på 6 g/l är i storleksordningen 0,2 till 0,8 g/kg kroppsvikt/månad. Doseringsintervallet vid uppnådd jämvikt varierar mellan 3 till 4 veckor.

Dalvärden för IgG bör mätas och bedömas tillsammans med infektionsincidensen. För att minska frekvensen av bakterieinfektioner kan det vara nödvändigt att öka doseringen och rikta in sig på högre dalvärden.

Sekundära immunbristsjukdomar (definierat i 4.1)

Doseringen bör uppnå ett IgG-dalvärde (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Den rekommenderade dosen är 0,2 – 0,4 g/kg kroppsvikt var tredje till var fjärde vecka.

Dalvärden för IgG ska mätas och bedömas tillsammans med incidensen av infektion. Dosen bör anpassas efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner, en dosökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)

Det finns två alternativa behandlingsregimer:

- 0,8 till 1 g/kg kroppsvikt på dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg kroppsvikt dagligen i 2 till 5 dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg kroppsvikt/dag under 5 dagar (med möjlig upprepning av dosen vid återfall).

Kawasaki sjukdom

2,0 g/kg kroppsvikt ska administreras som en engångsdos. Patienterna bör samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

*Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)**

Den rekommenderade startdosen är 2 g/kg kroppsvikt fördelat på 2 till 5 dagar i följd, följt av underhållsdoser på 1 g/kg kroppsvikt under 1 till 2 dagar i följd var tredje vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg givet under 2 till 5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var fjärde till var åttonde vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om otillräcklig behandlingseffekt ses efter 6 månader, ska behandlingen avbrytas.

Om behandlingen är effektiv bör långvarig behandling vara i enlighet med läkarens bedömning och baserat på patientens respons. Doseringen och intervallen kan behöva anpassas enligt det individuella sjukdomsförloppet.

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Injektionsfrekvens
Substitutionsterapi		
Primära immunbristsjukdomar (PID)	startdos: 0,4–0,8 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg kroppsvikt	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå dalvärden för IgG på minst 6 g/l
Sekundära immunbristsjukdomar (definierat i 4.1)	0,2–0,4 g/kg kroppsvikt	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå dalvärden för IgG på minst 6 g/l
Immunmodulering		
Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)	0,8–1 g/kg kroppsvikt eller 0,4 g/kg kroppsvikt/dag	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2 till 5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg kroppsvikt/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg kroppsvikt	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)*	startdos: 2 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 1 g/kg kroppsvikt	uppdelat på flera doser i 2 till 5 dagar var tredje vecka i 1 till 2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 1 g/kg kroppsvikt eller 2 g/kg kroppsvikt	2 till 5 dagar i följd. varannan till var fjärde vecka eller var fjärde till var åttonde vecka i 2 till 5 dagar

*Dosen baseras på den dos som användes i de kliniska studierna av Privigen. Läkaren avgör om behandlingen kan pågå i mer än 25 veckor, baserat på patientens behandlingssvar och svar på en längre tids underhållsbehandling. Dosering och doseringsintervall kan behöva anpassas med hänsyn till sjukdomsutvecklingen hos den enskilde patienten.

Pediatrik population

Doseringen för barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från den för vuxna, eftersom doseringen för varje indikation bestäms av kroppsvikten och justeras efter det kliniska svaret under ovan nämnda omständigheter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att dosen behöver justeras.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenöst bruk.

Privigen ska infunderas intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,3 ml/kg kroppsvikt/timme i ungefär 30 minuter. Om detta tolereras väl (se avsnitt 4.4) kan administreringshastigheten gradvis ökas till 4,8 ml/kg kroppsvikt/timme.

Hos PID-patienter, som tolererat en infusionshastighet på 4,8 ml/kg kroppsvikt/timme väl, kan hastigheten gradvis ökas ytterligare till högst 7,2 ml/kg kroppsvikt/timme.

Om utspädning önskas före infusionen kan Privigen spädas ut med en 5-procentig glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5 %). Se avsnitt 6.6 för anvisningar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4).

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en IgA-innehållande produkt kan leda till anafylaxi.

Patienter med hyperprolinemi typ I eller II.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Vissa allvarliga biverkningar kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastighet som anges i avsnitt 4.2 måste noggrant följas. Patienterna måste noggrant övervakas och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan förekomma oftare:

- vid hög infusionshastighet
- hos patienter med hypogammaglobulinemi eller agammaglobulinemi, med eller utan IgA-brist
- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten byts eller när det har gått lång tid sedan den senaste infusionen.

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt infundera produkten långsamt (0,3 ml/kg kroppsvikt/timme)
- noggrant övervakas med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som första gången får humant normalt immunglobulin, patienter som byter från en annan IVIg-produkt, eller när det har gått lång tid sedan föregående infusion, ska övervakas

under den första infusionen och i en timme därefter, för att man ska upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Om biverkningar uppträder, måste antingen infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Den behandling som blir nödvändig är avhängig av biverkningarnas typ och svårighetsgrad.

Hos alla patienter kräver IVIg-administrering

- adekvat hydrering före inledningen av IVIg-infusionen
- övervakning av urinproduktionen
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig tillförsel av loopdiuretika (se avsnitt 4.5).

För patienter som lider av diabetes mellitus och kräver spädning av Privigen till lägre koncentration bör förekomsten av glukos i den rekommenderade spädningsvätskan tas i beaktande.

Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan förekomma hos patienter med anti-IgA-antikroppar.

IVIg är inte indicerat hos patienter med selektiv IgA-brist, där IgA-bristen är den enda relevanta abnormaliteten.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera blodtrycksfall med en anafylaktoid reaktion även hos patienter som tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

I händelse av chock ska standardbehandling mot chock sättas in.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera in vivo-beläggning av immunglobulin på röda blodkroppar, vilket leder till en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall till hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av ökad sekvestrering av röda blodkroppar. Tillverkningsprocessen för Privigen innefattar ett immunoaffinitetskromatografi (IAC)-steg som specifikt minskar blodgrupp A- och blodgrupp B-antikroppar (isoagglutiner A och B). Klinisk data med Privigen tillverkad med IAC-steget visar statistiskt signifikanta minskningar av hemolytisk anemi (se avsnitt 4.8, avsnitt 5). Isolerade fall av hemolysrelaterad renal dysfunktion/njursvikt eller disseminerad intravasal koagulation samt dödsfall har inträffat.

Följande riskfaktorer har associerats med utvecklingen av hemolys: höga doser, administrering av enstaka dos eller doser fördelade över flera dagar, annan blodgrupp än 0 och underliggande inflammationstillstånd. Eftersom denna händelse rapporterats ofta hos patienter med annan blodgrupp än 0 som får höga doser på andra indikationer än PID, rekommenderas ökad vaksamhet. Hemolys har i sällsynta fall rapporterats för patienter som fått substitutionsterapi av PID.

IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys. Om tecken och/eller symtom på hemolys uppkommer under eller efter en IVIg-infusion, ska behandlande läkare överväga att avbryta IVIg-behandlingen (se även avsnitt 4.8).

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet debuterar vanligen några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandlingen. Likvoranalyser visar ofta pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma med högre frekvens i samband med IVIg-behandling med höga doser (2 g/kg kroppsvikt).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en grundlig neurologisk undersökning, inklusive analys av CSV, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom några dagar, utan komplikationer.

Tromboembolism

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom myokardinfarkt, cerebrovaskulär incident (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser, vilka antas ha samband med en relativ ökning av blodets viskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och till patienter med preexisterande riskfaktorer när det gäller trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus, och vaskulär sjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvade eller ärftliga trombofila störningar, patienter med långa perioder av orörlighet, svårt hypovolemiska patienter och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter med risk för tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos baserat på klinisk bedömning.

Akut njurinsufficiens

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom preexisterande njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65 år.

Njurparametrar ska utvärderas före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha en potentiell ökad risk för att utveckla akut njursvikt. Njurparametrar ska utvärderas med lämpliga intervall.

Vid nedsatt njurfunktion skall utsättande av IVIg övervägas. Medan rapporterna om nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har haft samband med användning av många av de registrerade IVIg-produkter som innehåller olika hjälpämnen såsom sukros, glukos och maltos, har de som innehåller sukros som stabiliseringsmedel stått för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos riskpatienter kan användning av IVIg-produkter som inte innehåller sukros övervägas. Privigen innehåller inte sukros, maltos eller glukos.

Hos patienter med risk för akut njurinsufficiens bör IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos baserat på klinisk bedömning.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Det har förekommit några rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury) hos patienter som behandlas med IVIg. TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas i typiska fall under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas och IVIg-infusionen måste omedelbart avbrytas i händelse av lungbiverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Inverkan på serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den transitoriska ökningen i halten av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod medföra falskt positiva resultat vid serologisk testning.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigen, t.ex. A, B, D, kan interferera med vissa serologiska tester på antikroppar mot erythrocyter, t.ex. det direkta antiglobulintestet (DAT, direkt Coombs test).

Överförbara agens

Privigen tillverkas av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma omfattar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva åtgärder för att inaktivera eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan

risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som framställts från humant blod eller human plasma ges. Detta gäller även nya hittills okända virus och andra patogener.

Vidtagna åtgärder anses vara effektiva mot höljeförsedda virus, såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV), och mot icke-höljeförsedda virus såsom hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner, och det antas också att antikroppsinnehållet ger ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 2,3 mg natrium per 100 ml, motsvarande 0,12 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Även om data är begränsade förväntas samma varningar, försiktighetsåtgärder och riskfaktorer gälla för den pediatrika populationen. I rapporter efter godkännandet för försäljning noteras att indikationer för högdosbehandling med IVIg av barn, i synnerhet Kawasaki sjukdom, har samband med fler rapporter om hemolytiska reaktioner än andra IVIg-indikationer hos barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande, försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobuliner kan under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader försämra effekten av levande, försvagade virusvacciner som t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Efter administrering av detta läkemedel bör det vara ett intervall på 3 månader före vaccination med levande, försvagade virusvacciner. När det gäller mässling kan risken för försämrat anslag kvarstå i upp till ett år. Därför bör patienter som vaccineras mot mässling få sin antikroppsstatus kontrollerad.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrik population

Även om data är begränsade förväntas samma interaktioner kunna uppträda hos den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten hos detta läkemedel vid användning under graviditet hos människa har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar, och det ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg-läkemedel har visats passera placenta och detta i ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på graviditetsförloppet eller på fostret och det nyfödda barnet förväntas.

Experimentella studier på hjälpmamnet L-prolin som gjorts på djur visade inte på någon direkt eller indirekt toxicitet som påverkar graviditet, embryonal eller fetal utveckling.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i mjölken och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som invaderar via slemhinnan.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på fertiliteten förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Privigen har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t.ex. yrsel (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör inte framföra fordon eller använda maskiner förrän dessa gått över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar såsom frossbrytningar, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i nedre delen av ryggen kan emellanåt förekomma i samband med intravenös administrering av humant immunoglobulin.

I sällsynta fall kan humana normala immunoglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare administrering.

Fall av reversibel aseptisk meningit och sällsynta fall av övergående hudreaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus –ingen känd frekvens) har observerats med humant normalt immunoglobulin.

Reversibla hemolytiska reaktioner har vid immunmodulerande behandling observerats hos patienter, speciellt hos dem blodgrupp A, B och AB. I enstaka fall kan hemolytisk anemi, som kräver transfusioner, utvecklas efter höga doser IVIg (se avsnitt 4.4).

Förhöjning av serumkreatininnivån och/eller akut njursvikt har observerats.

Mycket sällsynt: Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) och tromboemboliska reaktioner såsom myokardinfarkt, stroke, lungemboli och djup ventrombos.

Förteckning över biverkningar

Sju kliniska studier genomfördes med Privigen, som inkluderade patienter med primär immunbristsjukdom (PID), immunologisk trombocytopeni (ITP) och CIDP. I den pivotala PID-studien rekryterades 80 patienter, som behandlades med Privigen. Av dessa fullföljde 72 patienter behandlingen på 12 månader. I den utvidgade PID-studien rekryterades 55 patienter, och behandlades med Privigen. En annan klinisk studie inkluderade 11 PID-patienter i Japan. Två ITP-studier genomfördes med 57 patienter vardera. Två CIDP-studier genomfördes med 28 respektive 207 patienter.

De flesta biverkningar som observerades i de sju kliniska studierna var av lindrig till måttlig karaktär.

Tabellen nedan visar en översikt av de biverkningar som rapporterades i de sju studierna kategoriserade enligt MedDRA-systemets klassificering av organ (SOC), Preferred Term Level (PT) och frekvens. Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). För spontanrapportering av biverkningar efter marknadsintroduktion kategoriseras rapporteringsfrekvensen som ingen känd frekvens. Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande frekvens.

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Infektioner och infestationer	Aseptisk meningit	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Anemi, hemolys (inklusive hemolytisk anemi) ^b , leukopeni	Vanliga	Mindre vanliga
	Anisocytos (inklusive mikrocytos)	Mindre vanliga	Mindre vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
	Trombocytos	Mindre vanliga	Sällsynta
	Minskat antal neutrofiler	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga	Mindre vanliga
	Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (inklusive sinushuvudvärk, migrän, obehag i huvudet, spänningshuvudvärk)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Yrsel (inklusive svindel)	Vanliga	Mindre vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Tremor		Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer, takykardi	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl	Hypertoni, rodnad (inklusive vallningar, hyperemi)	Vanliga	Mindre vanliga
	Hypotoni		Sällsynta
	Tromboemboliska händelser, vaskulit (inklusive perifer vaskulär sjukdom)	Mindre vanliga	Sällsynta
	Transfusionsrelaterad akut lungskada	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (inklusive bröstsmärta, obehag i bröstet, smärtsam andning)	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré,	Vanliga	Vanliga
	Buksmärter		Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi	Vanliga	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudsjukdom (inklusive hudutslag, klåda, urtikaria, makulopapulärt utslag, erytem, fjällning)	Vanliga	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (inklusive muskelpasmer, muskuloskeletal stelhet, muskuloskeletal smärta)	Vanliga	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri, ökning av blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta
	Akut njursvikt	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta (inklusive ryggsmärta, smärta i extremiteter, artralgi, nacksmärta, ansiktssmärta), pyrexia (inklusive frossbrytningar), influensaliknande sjukdom (inklusive nasofaryngit, faryngolaryngeal smärta, orofaryngeala blåsor, åtstrammingskänsla i halsen)	Mycket vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga
	Asteni (inklusive muskelsvaghet)		Mindre vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
	Smärta vid injektionsstället (inklusive obehag vid infusionsstället)	Mindre vanliga	Sällsynta
Undersökningar	Minskning av hemoglobin (inklusive minskat antal röda blodkroppar, minskat hematokrit), positivt Coombs test (direkt), ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, ökning av laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga

^β Frekvensen är beräknad utifrån studier genomförda före implementering av immunoaffinitetskromatografi-steget med isoagglutininreduktion (IAC) i Privigen-produktionen. I en säkerhetsstudie efter godkännande (PASS): "Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US", bedömdes data från 7 759 patienter som fick Privigen där 4 fall med hemolytisk anemi identifierades efter IAC, jämfört med 9 439 patienter som fick Privigen där 47 fall av hemolytisk anemi identifierades före IAC (baslinje). En statistiskt signifikant minskning på 89 % av den totala frekvensen av sannolik hemolytisk anemi uppvisades baserat på ett incidensförhållande på 0,11, justerat för sluten-/öppenvård, ålder, kön, Privigen-dos och indikation för Privigen-användning (ensidigt p-värde < 0,01). Sannolika fall av hemolytisk anemi definierades med en ICD-9 eller ICD-10-kod (International Classification of Disease) som är specifik för hemolytisk anemi, vid utskrivning från sjukhus. Möjliga fall av hemolytisk anemi bestod av fall med ICD-9 eller ICD-10-kod för ospecificerad transfusionsreaktion identifierad som utskrivningskod eller vid granskning av beskrivningar i sjukhuskostnader med tidsmässigt samband med ett haptoglobin, ett direkt antiglobulintest eller indirekt antiglobulin utfört i utredningen av hemolytisk anemi.

För säkerhet rörande överförbara agens och ytterligare information om riskfaktorer, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

I kliniska studier av Privigen med pediatrika patienter skiljde sig inte biverkningarna i frekvens, natur och allvarlighetsgrad mellan barn och vuxna. I rapporter efter godkännandet för försäljning noteras att andelen hemolysfall i samtliga fallrapporter som gäller barn är något högre än hos vuxna. I avsnitt 4.4 finns information om riskfaktorer och rekommendationer för kontroller.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till vätskeöverbelastning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, däribland äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: immunglobuliner, humant normalt, för intravaskulärt bruk, ATC-kod: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot smittämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns hos normalpopulationen. Det bereds vanligen från poolad plasma från minst 1 000 donatorer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser, som nästan motsvarar den hos naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normalnivån och därmed hjälpa mot infektioner.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men innefattar immunmodulerande effekter.

Privigens säkerhet och effekt utvärderades i 7 prospektiva, öppna, multicenterstudier med en enda behandlingsarm, vilka genomfördes i Europa (ITP-, PID- och CIDP-studier), Japan (PID-och CIDP-studier) och USA (PID och CIDP-studier).

Ytterligare säkerhetsdata samlades in i en säkerhetsstudie efter godkännande (PASS), en multicenter observationsstudie utförd i USA på patienter med olika immunologiska tillstånd.

PID

Den pivotala PID-studien innefattade totalt 80 patienter i åldern 3 till 69 år. Nitton barn (3 till 11 år), 12 ungdomar (12 till 16 år) och 49 vuxna behandlades med Privigen i 12 månader. 1 038 infusioner administrerades, 272 (till 16 patienter) i 3-veckorsschemat och 766 (till 64 patienter) i 4-veckorsschemat. De administrerade mediandosererna för de 3 respektive 4 veckor långa behandlingsschemana var nästan identiska med varandra (428,3 mot 440,6 mg IgG/kg kroppsvikt). PID-förlängningsstudien innefattade totalt 55 patienter i åldern 4 till 81 år. Tretton barn (3 till 11 år), 8 ungdomar (12 till 15 år) och 34 vuxna behandlades med Privigen i 29 månader. 771 infusioner administrerades och den administrerade mediandosen var 492,3 mg IgG/kg kroppsvikt.

ITP

I den pivotala ITP-studien behandlades totalt 57 patienter i åldern 15 till 69 år med 2 infusioner av Privigen, totalt 114 infusioner. Den schemalagda dosen på 1 g/kg kroppsvikt per infusion följdes noga för alla patienter (median 2 g/IgG/kg kroppsvikt).

I den andra ITP-studien behandlades 57 patienter med ITP (baslinje för trombocyter $\leq 30 \times 10^9 / l$) i åldern 18 till 65 år med Privigen 1 g/kg kroppsvikt. På dag 3 kunde patienterna få en andra dos av på 1 g / kg kroppsvikt, för patienter med ett trombocytvärde $< 50 \times 10^9 / l$ på dag 3 var en andra dos obligatorisk. Totalt sett ökade trombocytvärdet hos 42 patienter (74 %) åtminstone en gång till $\geq 50 \times 10^9 / l$ inom 6 dagar efter första infusionen, vilket stämde väl överens med det förväntade intervallet. En andra dos som gavs till patienter med trombocytvärde $\geq 50 \times 10^9 / l$ efter den första dosen ledde till en relevant ytterligare förbättring sett till högre och långvarigare ökning av trombocytvärden jämfört med en enda dos. Hos patienter med trombocytvärde $< 50 \times 10^9 / l$ efter den första dosen, visade 30% en trombocytrespons på $\geq 50 \times 10^9 / l$ efter den obligatoriska andra dosen.

CIDP

I den första CIDP studien, en prospektiv, öppen multicenterstudie (PRIMA – Privigen impact on mobility and autonomy), behandlades 28 patienter (13 deltagare som tidigare fått IVIg och 15 deltagare som inte fått IVIg) med en laddningsdos Privigen på 2 g/kg kroppsvikt fördelat på 2–5 dagar följt av sex underhållsdoser på 1 g/kg kroppsvikt under 1–2 dagar var tredje vecka. Tidigare behandlade patienter avbröt sin IVIg-behandling tills försämring konstaterats innan de började med Privigen. På en justerad 10-punkts INCAT-skala (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) observerades en kliniskt betydelsefull förbättring motsvarande minst 1 poäng från baslinjen till behandlingsvecka 25 hos 17 av 28 patienter. INCAT-svarsfrekvensen var 60,7 % (95 % konfidensintervall (42,41; 76,4). 9 patienter svarade på behandlingen vid vecka 4 efter att ha fått den initiala induktionsdosen, 16 patienter svarade vid vecka 10.

Muskelstyrka uppmätt enligt MRC-skalan (Medical Research Council) förbättrades hos samtliga patienter med 6,9 poäng (95 % konfidensintervall (4,11; 9,75), hos tidigare behandlade patienter med

6,1 poäng (95 % konfidensintervall (2,72; 9,44) och hos obehandlade patienter med 7,7 poäng (95 % konfidensintervall (2,89; 12,44)). MRC-responsfrekvens, en ökning med minst 3 poäng, var 84,8 % och var likartad hos tidigare behandlade (81,5 % (58,95; 100,00) och obehandlade patienter (86,7 % (69,46; 100,00)). Hos patienter definierade som INCAT-ickeresponders förbättrades muskelstyrkan med 5,5 poäng (95 % konfidensintervall (0,6; 10,2) och hos INCAT-responders med 7,4 poäng (95 % konfidensintervall (4,0; 11,7)).

I ytterligare en prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH-studien), behandlades 207 patienter med CIDP med Privigen i före studiens randomiseringsfas. Deltagarna som alla hade förbehandlats med IVIg i minst 8 veckor och var beroende av IVIg vilket bekräftats av kliniskt signifikant försämring under en utsättningsfas av IVIg på upp till 12 veckor, fick en laddningsdos Privigen på 2 g/kg kroppsvikt följt av 4 underhållsdoser med Privigen på 1 g/kg kroppsvikt var 3:e vecka i upp till 13 veckor. Efter klinisk försämring under utsättning av IVIg, definierades förbättring av CIDP primärt som en minskning med ≥ 1 poäng av det justerade INCAT-värdet. Andra mått på förbättring av CIDP var ökning av R-ODS-värdet (Rasch-built Overall Disability Scale) med ≥ 4 poäng, en genomsnittlig ökning av gripstyrkan på ≥ 8 kPa, eller en ökning av totalt MRC-värde med ≥ 3 poäng. Totalt sett uppvisade 91 % av deltagarna (188 patienter) förbättring av minst ett av kriterierna ovan vid vecka 13. Responsfrekvensen vid vecka 13 var enligt justerat INCAT-värde 72,9 % (151/207 patienter), där 149 patienter svarat på behandlingen redan vid vecka 10. Totalt fick 43 av de 207 patienterna bättre CIDP-status bedömt efter justerat INCAT-värde, jämfört med deras CIDP-status vid studiens början.

Genomsnittlig förbättring i slutet av behandlingsperioden jämfört med vid referensbesöket var 1,4 poäng i PRIMA-studien (1,8 poäng hos IVIg-förbehandlade deltagare) och 1,2 poäng i PATH-studien.

I PRIMA var procentandelen som svarade på behandling angivet som MRC-värde (Medical Research Council) (definierat som en ökning med ≥ 3 poäng) 85 % (87 % för de som inte behandlats med IVIg och 82 % för de som förbehandlats med IVIg), och i PATH var den 57 %. Total mediantid till första respons med totalt MRC-värde i PRIMA var 6 veckor (6 veckor för de som inte behandlats med IVIg och 3 veckor för de som förbehandlats med IVIg) och 9,3 veckor i PATH. Totalt MRC-värde i PRIMA förbättrades med 6,9 poäng (7,7 poäng för de som inte behandlats med IVIg och 6,1 poäng för de som förbehandlats med IVIg) och med 3,6 poäng i PATH.

Greppstyrkan i den dominanta handen förbättrades med 14,1 kPa (17,0 kPa för de som inte behandlats med IVIg och 10,8 kPa för de som förbehandlats med IVIg) i PRIMA-studien, medan greppstyrkan i den dominanta handen i PATH förbättrades med 12,2 kPa. För den icke-dominanta handen var resultaten likartade i både PRIMA- och PATH-studierna.

Effekt- och säkerhetsprofilerna hos CIDP-patienterna var jämförbara i PRIMA- och PATH-studierna.

Säkerhetsstudie efter godkännande (PASS)

I en observationell sjukhusbaserad kohort- och säkerhetsstudie efter godkännande (PASS) utvärderades risken för hemolytisk anemi efter behandling med Privigen hos patienter med olika immunologiska tillstånd, från 1 januari 2008 till 30 april 2019. Risken för hemolytisk anemi bedömdes före (baslinje) och efter implementeringen av en riskminimeringsåtgärd, introduktionen av immunoaffinitetskromatografi (IAC)-steget i tillverkningsprocessen för Privigen. Sannolika fall av hemolytisk anemi definierades med en ICD-9 eller ICD-10-kod (International Classification of Disease) som är specifik för hemolytisk anemi, vid utskrivning från sjukhus. Möjliga fall av hemolytisk anemi bestod av fall med ICD-9 eller ICD-10-kod för ospecificerad transfusionsreaktion identifierad som utskrivningskod eller vid granskning av beskrivningar i sjukhuskostnader med tidsmässigt samband med ett haptoglobin, ett direkt antiglobulintest eller indirekt antiglobulin utfört i utredningen av hemolytisk anemi.

En statistiskt signifikant minskning med 89 % av hemolytisk anemi (baserat på ett incidensförhållande på 0,11; justerat för slutet-/öppenvård, ålder, kön, Privigen-dos och indikation för Privigen-

användning; ensidigt p-värde < 0,01) observerades efter implementering av IAC-steget jämfört med baslinjen:

	Baslinje	IAC
Period [‡]	1 januari 2008- 31 december 2012	1 oktober 2016- 30 april 2019
Median för anti-A-titrar [§]	1:32	1:8
Median för anti-B-titrar [§]	1:16	1:4
Troliga fall av hemolytisk anemi [¶]	47	4
Antal patienter (n)	n = 9 439	N = 7 759
Rådata på incidens av sannolika fall av hemolytisk anemi [¶] per 10 000 patientdagar i risk	0,74 95 % KI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95 % KI: 0,02-0,20
Minskning av incidensen av sannolik hemolytisk anemi [¶] jämfört med baslinje	-	89 %
Justerat [□] incidensförhållande för hemolytisk anemi jämfört med baslinje	-	0,11 95 % KI: 0,04-0,31, ensidigt p-värde: < 0,01

[‡] Uteslutning av donatorer med humant blodplasma med höga anti-A-titrar, utförda mellan 1 oktober 2013 och 31 december 2015 som den initiala riskminimeringsåtgärden för hemolytisk anemi indikerade en 38 %-ig minskning av sannolik förekomst av hemolytisk anemi jämfört med baslinjen och ersattes därefter av IAC-steget i tillverkningsprocessen för Privigen, enligt ovan.

[§] Median för isoagglutinin-titrar uppmätt med direkt testmetod enligt Ph.Eur

[¶] Sannolikt fall av hemolytisk anemi: definieras med sjukhusutskrivningskod ICD-9 eller ICD-10, som är specifik för hemolytisk anemi, och förekomsten under tidsintervallet från den första infusionen upp till 30 dagar efter den senaste infusionen, om > 1 Privigen-infusion administrerades

[&] Konfidensintervall

[□] Justerad för: sluten-/öppenvård, ålder, kön, Privigen-dos och indikation för Privigen-användning

Minskningen av den sannolika incidensen av hemolytisk anemi efter IAC-implementering jämfört med baslinjen var särskilt uttalad hos patienter som behandlades med Privigen-doser på $\geq 0,75$ g/kg kroppsvikt.

Dessutom identifierades 28 pediatrika patienter med CIDP < 18 år under hela studieperioden från 1 januari 2008 till 30 april 2019. Inga pediatrika patienter med CIDP som fick totalt 486 Privigen-administreringar upplevde hemolytisk anemi, AMS, akut njursvikt, svår anafylaktisk reaktion eller en tromboembolisk händelse. Två patienter upplevde en måttlig anafylaktisk reaktion, vilket motsvarade 0,4 % av alla Privigen-administreringar.

Pediatrik population

Inga skillnader observerades i de farmakodynamiska egenskaperna och säkerhetsprofilen mellan vuxna och pediatrika studiepatienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Humant, normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering.

Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska. Efter ungefär tre till fem dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

Eliminering

IgG och IgG-komplex bryts ned i cellerna i det retikuloendoteliala systemet. Halveringstiden kan variera från patient till patient. De farmakokinetiska parametrarna för Privigen bestämdes i en klinisk studie på PID-patienter (se avsnitt 5.1). Tjugofem patienter (i åldern 13 till 69 år) deltog i den farmakokinetiska (PK) utvärderingen. I denna studie var medianhalveringstiden för Privigen hos PID-patienter 36,6 dagar. I en utvidgning av studien deltog 13 PID-patienter (från 3 till 65 år gamla) i en PK-substudie. I denna studie var medianhalveringstiden för Privigen 31,1 dagar (se tabell nedan).

Farmakokinetiska parametrar för Privigen hos PID-patienter

Parameter	Pivotal studie (N = 25) ZLB03_002CR median (spridning)	Utvidgad studie (N = 13) ZLB05_006CR median (spridning)
C _{max} (högsta nivå, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C _{min} (dalvärde, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (3 veckors schema) 9,4 (7,3–13,2) (4 veckors schema)
t _½ (dagar)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C_{max}, maximal serumkoncentration; C_{min}, dalvärde (minimivå) i serumkoncentration; t_½, elimineringshalveringstid

Pediatrik population

Inga skillnader sågs i de farmakokinetiska parametrarna mellan vuxna och pediatrika studiepatienter med PID. Data saknas om de farmakokinetiska egenskaperna hos pediatrika patienter med CIDP.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i den mänskliga kroppen. L-prolin är en fysiologisk, icke-essentiell aminosyra.

Privigens säkerhet har utvärderats i flera prekliniska studier, speciellt med avseende på hjälpämnet L-prolin. Vissa publicerade studier avseende hyperprolinemi har visat att långtidsbehandling med höga doser L-prolin påverkar hjärnans utveckling hos mycket unga råttor. I studier där doseringen var utformad för att återspegla de kliniska indikationerna för Privigen sågs dock inga effekter på hjärnans utveckling. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-prolin
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätskor eller lösningar förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Stabilitet efter första öppnande:

När injektionsflaskan väl öppnats bör dess innehåll omgående användas. Eftersom lösningen inte innehåller något konserveringsmedel, bör Privigen infunderas omedelbart.

Stabilitet efter spädning:

Om produkten späds ut till lägre koncentrationer (se avsnitt 6.6), rekommenderas omedelbar användning efter utspädningen. Privigens bruksstabilitet efter utspädning med 5-procentig glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5 %) har påvisats för 10 dagar vid 30 °C. Den mikrobiella kontaminationsaspekten har emellertid inte studerats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Angående förvaring efter det första öppnandet av injektionsflaska och efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 ml lösning i en injektionsflaska (glas av typ I) med propp (elastomer), aluminiumförsegling, snäpplock (plast), etikett med integrerad hängare.

50 eller 100 ml lösning i en injektionsflaska (glas av typ I eller II) med propp (elastomer), aluminiumförsegling, snäpplock (plast), etikett med integrerad hängare.

200 eller 400 ml lösning i en injektionsflaska (glas av typ II) med propp (elastomer), aluminiumförsegling, snäpplock (plast), etikett med integrerad hängare.

Förpackningsstorlekar

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Privigen levereras som bruksfärdig lösning i injektionsflaskor för engångsbruk. Produkten bör värmas till rumstemperatur (25 °C) innan den används. En infusions slang med ventil bör användas för administrering av Privigen. Spolning av infusions slangen med fysiologisk saltlösning eller 5 % glukoslösning är tillåten.

Stick alltid in nålen i proppens mitt, inom det markerade området.

Lösningen ska vara klar eller lätt opaliserande, färglös eller blekgul. Lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar ska inte användas.

Om utspädning önskas, bör en 5-procentig glukoslösning användas. För att erhålla en immunglobulinlösning på 50 mg/ml (5 %), bör Privigen 100 mg/ml (10 %) spädas med en lika stor volym 5-procentig glukoslösning. Strikt aseptisk teknik bör iaktas under utspädningen av Privigen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 28 november 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Schweiz

eller

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- när datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller ska de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Privigen 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
humant normalt immunglobulin (IVIg).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 100 mg

IgG-renhet $\geq 98 \%$

IgA ≤ 25 mikrogram

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Kommer att placeras i övre högra hörnet av kartongens framsida för att ange behållarens totala innehåll och volym

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-prolin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning (10 %).

Innehåller 1 injektionsflaska.

Innehåller 3 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenöst bruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Innehavare av godkännande för försäljning:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 (förpackning med 3 injektionsflaskor)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (förpackning med 3 injektionsflaskor)

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Privigen 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
humant normalt immunglobulin (IVIg).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 100 mg. IgG-renhet ≥ 98 %. IgA ≤ 25 mikrogram.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Kommer att placeras i övre högra hörnet av etiketten för att ange behållarens totala innehåll och volym

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-prolin, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning (10 %).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenöst bruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 (förpackning med 3 injektionsflaskor)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (förpackning med 3 injektionsflaskor)

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Privigen 100 mg/ml (10 %) infusionsvätska, lösning humant normalt immunglobulin (IVIg)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjukvårdspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjukvårdspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Privigen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Privigen
3. Hur du använder Privigen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Privigen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Privigen är och vad det används för

Vad Privigen är

Privigen tillhör en grupp av läkemedel som kallas humant normalt immunglobulin. Immunglobuliner kallas även antikroppar och är blodproteiner som hjälper kroppen att bekämpa infektioner hos friska personer.

Hur Privigen verkar

Privigen innehåller immunglobuliner som har framställts ur blod från friska personer. Läkemedlet fungerar på precis samma sätt som de naturliga immunglobulinerna som finns i blodet.

Vad används Privigen för?

Privigen används för behandling av vuxna och barn (0-18 år) i följande situationer:

- A) För att öka onormalt låga immunglobulinhalter i blodet så att de når normala nivåer (ersättningsterapi):
1. Patienter som fötts med försämrad förmåga eller oförmåga att bilda immunglobuliner (primär immunbristsjukdom (PID)).
 2. Patienter med en förvärvad immunbrist (SID) som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visat specifik antikropsbrist eller en IgG serumnivå på <4g/l.
- B) För att behandla vissa inflammatoriska sjukdomar (immunmodulering). Det finns 5 grupper:
1. Patienter som inte har tillräckligt antal blodplättar (trombocyter) (primär immunologisk trombocytopeni (ITP)) och som har hög risk för blödning eller ska opereras inom kort.
 2. Patienter med Guillain-Barrés syndrom. Detta är en akut sjukdom som kännetecknas av inflammation i perifera nerver, vilket orsakar allvarlig muskelsvaghet, främst i ben och armar.
 3. Patienter med Kawasakis sjukdom. Detta är en akut sjukdom som främst drabbar små barn. Den kännetecknas av inflammation i blodkärlen i hela kroppen.

4. Patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP). Detta är en kronisk sjukdom som kännetecknas av inflammation i perifera nerver, vilket orsakar muskelsvaghet och/eller domningar främst i ben och armar.
5. Patienter med multifokal motorisk neuropati (MMN). Detta är en långsamt progressiv sjukdom av motorneuronen med svaghet i armar och ben.

2. Vad du behöver veta innan du använder Privigen

- ➔ Läs noga detta avsnitt. Du och din läkare bör ta ställning till informationen innan du får Privigen.

Använd INTE Privigen

- om du är allergisk mot mänskliga immunglobuliner eller mot prolin.
- om du har utvecklat antikroppar mot immunglobuliner av typ IgA i blodet.
- om du lider av hyperprolinemi typ I eller II (en genetisk sjukdom som orsakar höga halter av aminosyran prolin i blodet). Detta är en ytterst sällsynt störning. Man känner endast till ett fåtal släkter med denna sjukdom i världen.

Varningar och försiktighet

Vilka omständigheter kan öka risken för att få biverkningar?

- ➔ Tala före behandlingen om för läkaren eller sjukvårdspersonalen om något av följande gäller för dig:
- Du får detta läkemedel i höga doser, antingen dag 1 eller under flera dagar och du har blodgrupp A, B eller AB och/eller en underliggande inflammatorisk sjukdom. Under dessa omständigheter har det ofta rapporterats att immunglobuliner ökar risken för nedbrytning av de röda blodkropparna (hemolys).
 - Du är överviktig, är äldre, har diabetes, har varit sängliggande en längre tid, har högt blodtryck, har för liten blodvolym (hypovolemi), har problem med blodkärlen (kärlsjukdom), har ökad tendens till blodproppsbildning (trombofili eller trombotiska episoder), eller har en sjukdom eller ett tillstånd som gör att blodet blir tjockare (hypervisköst blod). Under dessa omständigheter kan immunglobuliner öka risken för en hjärtattack (hjärtinfarkt), slaganfall (stroke), blodpropp i lungan (lungemboli) eller blockering i ett blodkärl i benen, dock endast i mycket sällsynta fall.
 - Du har diabetes. Även om Privigen inte innehåller socker kan produkten ha späts ut med en speciell sockerlösning (5 % glukos), vilket kan påverka din blodsockernivå.
 - Du har eller har tidigare haft problem med njurarna eller tar mediciner som kan skada dina njurar (nefrotoxiska läkemedel). Under dessa omständigheter kan immunglobuliner öka risken för att njurarnas funktion snabbt försämras allvarligt (akut njursvikt), dock endast i mycket sällsynta fall. Njursvikt med dödlig utgång har inträffat i enstaka fall i samband med hemolys.

Vilken typ av övervakning behövs under infusionen?

För din personliga säkerhets skull kommer infusionen av Privigen att ske under överinseende av din läkare eller av sjukvårdspersonal. Du kommer vanligen att observeras under hela infusionen och därefter i minst 20 minuter. Under vissa förhållanden kan det vara nödvändigt med speciella försiktighetsåtgärder. Exempel på sådana förhållanden är:

- du får Privigen med hög infusionshastighet *eller*
- du får Privigen för första gången eller efter ett långt uppehåll i behandlingen (t.ex. flera månader)

I dessa fall kommer du att noggrant övervakas under hela infusionen och i minst 1 timme därefter.

När kan man behöva sänka hastigheten eller avbryta infusionen?

- Du kan vara allergisk (överkänslig) mot immunglobuliner utan att veta om det. Äkta allergiska reaktioner är dock sällsynta. De kan inträffa även om du tidigare har fått mänskliga immunglobuliner och tålt dem väl. Det kan i synnerhet inträffa om du har utvecklat antikroppar mot immunglobuliner av typen IgA. I dessa sällsynta fall kan allergiska reaktioner

som ett plötsligt blodtrycksfall eller chock inträffa (se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

- I mycket sällsynta fall kan transfusionrelaterad akut lungskada (TRALI) uppträda efter att man fått immunoglobuliner. Detta leder till en ansamling av vätska i lungorna som inte beror på problem med hjärtat (icke-kardiogent lungödem). TRALI kännetecknas av att det blir svårt att andas (andningssvårigheter), blåaktig hud (cyanos), man får onormalt låg syrenivå i blodet (hypoxi), sänkt blodtryck (hypotoni) och man får förhöjd kroppstemperatur (feber). Symtomen uppträder vanligtvis under eller inom 6 timmar efter att man fått behandlingen.
 - ➔ Tala omedelbart om för läkaren eller sjukvårdspersonalen om du märker några sådana reaktioner medan du får infusionen av Privigen. Han eller hon kommer att besluta om infusionshastigheten ska sänkas eller om man ska avbryta infusionen helt.

Blodprover

- ➔ Tala om för din läkare att du behandlas med Privigen före eventuella blodprover.

När du har fått Privigen kan resultaten av vissa blodprover (serologiska tester) vara försämrade under en viss tid.

Information om säkerhet vad gäller infektioner

Privigen framställs ur mänsklig blodplasma (detta är den vätskeformiga delen av blodet).

När läkemedel tillverkas av mänskligt blod eller plasma, vidtas vissa åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienterna. Dessa omfattar:

- noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan ha infektioner utesluts,
 - test av varje givare och plasmapool med avseende på tecken på virus/infektioner,
 - införande av steg i beredningen av blod eller plasma som kan inaktivera eller avlägsna virus.
- Trots dessa åtgärder kan risken för att överföra smittämnen inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel som framställts från mänskligt blod eller plasma. Detta gäller även alla okända eller nya virus och andra typer av infektioner.

Vidtagna åtgärder anses vara effektiva mot virus med hölje, såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus och hepatit C-virus, samt mot virus utan hölje såsom hepatit A-virus och parvovirus B19.

Immunglobuliner har inte varit förknippade med hepatit A- eller parvovirus B19-infektioner, möjligen på grund av att antikroppar mot dessa infektioner, vilka finns i produkten, har en skyddande effekt.

- Det rekommenderas starkt att man varje gång du får en dos av Privigen noterar produktens namn och satsnummer för att ha en förteckning över de satser som har använts.

Andra läkemedel och Privigen

- ➔ Tala om för läkare eller sjukvårdspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Samtidig användning av läkemedel som ökar utsöndringen av vatten från kroppen (loopdiuretika) ska undvikas under behandling med Privigen. Din läkare kommer att avgöra om du ska använda eller fortsätta behandlingen med loopdiuretika.

Vaccinationer

- ➔ Tala om för den vaccinerande läkaren att du behandlas med Privigen, innan vaccinationen ges.

När du har fått Privigen kan effekten av vissa vaccinationer försämras. De vaccinationer som påverkas är vaccinationer med levande, försvagade virusvacciner, såsom vaccinationer mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor. Sådana vaccinationer bör skjutas upp i minst 3 månader efter den senaste infusionen av Privigen. När det gäller mässlingvaccinationer kan denna försämring kvarstå i upp till 1 år. Därför bör den vaccinerande läkaren kontrollera effekten av mässlingvaccinationen.

Graviditet och amning

- ➔ Om du är gravid, eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjukvårdspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att avgöra om du kan få Privigen under graviditeten eller under tiden du ammar.

Trots det har läkemedel som innehåller antikroppar använts hos gravida och ammande kvinnor. Långtidserfarenheter har visat att inga skadliga effekter under graviditetens förlopp eller på det nyfödda barnet förväntas.

Om du får Privigen under tiden du ammar, kommer antikropparna i detta läkemedel även att finnas i bröstmjölken. Alltså kan även ditt barn få de skyddande antikropparna.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan under behandling med Privigen få effekter som yrsel eller illamående som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Om detta inträffar, ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa effekter har försvunnit.

Privigen innehåller prolin

Du får inte ta läkemedlet om du har hyperprolinemi (se även avsnitt 2 "Vad du behöver veta innan du använder Privigen").

- ➔ Tala om det för läkaren före behandlingen.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 2,3 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 100 ml. Detta motsvarar 0,12 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Privigen

Privigen är enbart avsett för infusion i en ven (intravenös infusion). Det ges vanligtvis av din läkare eller sjukvårdspersonal.

Din läkare beräknar korrekt dos för dig med hänsyn till din vikt, de specifika omständigheter som beskrivs i avsnitt 2 "Varningar och försiktighet" och ditt svar på behandlingen. Dosberäkningen för barn och yngre patienter skiljer sig inte från den som gäller för vuxna. I början av infusionen kommer du att få Privigen med låg infusionshastighet. Om du tål detta bra kan din läkare gradvis öka infusionshastigheten.

Om du har fått för stor mängd av Privigen

Överdoserings är mycket osannolik eftersom Privigen vanligen ges under medicinsk övervakning. Om du, trots detta, får för stor mängd Privigen kan ditt blod bli för tjockt (hypervisköst) vilket kan öka risken för bildandet av blodproppar. Detta kan särskilt inträffa om du är en patient med risk för detta, till exempel om du är äldre eller om du lider av en hjärt- eller njursjukdom. Tala om för din läkare om du vet om att du har medicinska problem.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Eventuella biverkningar kan minskas eller till och med undvikas helt genom att Privigen ges med en långsam hastighet. Sådana biverkningar kan inträffa även om du tidigare har fått mänskliga immunglobuliner (antikroppar) och har tålt dem bra.

I sällsynta och enstaka fall har följande biverkningar rapporterats med immunglobulinpreparat:

- allvarliga överkänslighetsreaktioner, såsom plötsligt blodtrycksfall eller anafylaktisk chock (t.ex. kan du känna dig yr, svimfärdig när du står upp, få kalla händer och fötter, onormala hjärtslag eller bröstsmärtor eller se suddigt) även om du inte har visat någon överkänslighet vid tidigare infusioner.
 - ➔ Tala omedelbart om för läkare eller sjukvårdspersonal om du märker några sådana tecken under infusionen med Privigen. Han eller hon kommer att besluta om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska avbrytas helt.
- bildning av blodproppar som kan transporteras iväg av blodcirkulationen (tromboemboliska reaktioner) och orsaka t.ex. hjärtinfarkt (t.ex. om du får plötsliga bröstsmärtor eller andnöd), stroke (t.ex. om du får plötsligt insättande av muskelsvaghet, känselbortfall och/eller försämrad balans, nedsatt vakenhet eller svårigheter att tala), blodproppar i lungartärerna (t.ex. om du får bröstsmärtor, andningssvårigheter eller att du hostar blod), djup ventrombos (t.ex. om du får rodnad, värmekänsla, smärtor, ömhet eller svullnad i det ena eller båda benen).
- bröstsmärtor, obehag i bröstet, smärtsam andning beroende på transfusionsrelaterad lungskada (TRALI)
 - ➔ Tala omedelbart om för läkare eller sjukvårdspersonal om du får några av ovanstående symtom. Alla med sådana symtom ska omedelbart föras till sjukhusets akutmottagning för undersökning och behandling.
- tillfällig icke-infektiös meningit (reversibel aseptisk meningit)
 - ➔ Tala omedelbart om för läkare eller sjukvårdspersonal om du känner dig stel i nacken och dessutom har ett eller flera av följande symtom: feber, illamående, kräkningar, huvudvärk, onormal ljuskänslighet, psykiska störningar.
- ökning av kreatininnivån i blodet
- proteinuri
- akut njursvikt
- övergående minskning av antalet röda blodkroppar (reversibel hemolytisk anemi/hemolys), anemi, leukopeni, anisocytos (inklusive microcytos).

Biverkningar som observerats i kontrollerade kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsintroduktion presenteras i fallande frekvensordning:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

Huvudvärk, (inklusive sinushuvudvärk, migrän, obehag i huvudet, spänningshuvudvärk), smärta (inklusive ryggsmärta, smärta i extremiteter, smärta i leder och skelett (artralgi), nacksmärta, ansiktssmärta), feber (inklusive frossbrytningar), influensaliknande sjukdom (inklusive rinnande näsa (nasofaryngit) halsont, (faryngolaryngeal smärta), blåsor i mun och hals (orofaryngela blåsor), åtstrammingskänsla i halsen).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

Tillfällig minskning av antalet röda blodkroppar (anemi), nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys inklusive hemolytisk anemi)^β, minskat antal vita blodkroppar (leukopeni), överkänslighet, yrsel (inklusive svindel), högt blodtryck (hypertoni), rodnad (inklusive vallningar, hyperemi), hypotoni (inklusive sänkt blodtryck), andfåddhet (dyspné inklusive bröstsmärtor, obehag i bröstet, smärtsam andning), orolig mage (illamående), kräkningar, lös avföring (diarré), magsmärta, hudproblem (inklusive utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urticaria), makulopapulärt utslag, rodnad (erytem), fjällning (hudexfoliation)), smärta i musklerna (inklusive muskeltkramp och stelhet), trötthet (fatigue), fysisk svaghet (asteni) och muskelsvaghet.

Rutinmässiga laboratorieprover kan ofta visa förändringar i leverfunktioner (hyperbilirubinemi) samt förändringar i antalet blodkroppar (t.ex. positivt Coombs (direkt) test), ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, ökning av laktatdehydrogenas i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter):

Övergående icke smittsam hjärnhinneinflammation meningit (reversibel aseptisk meningit), oregelbunden form hos röda blodkroppar (mikroskopiskt fynd), förekomst av högt antal blodplättar i blodet (trombocytos), sömnlighet, darrningar (tremor), hjärtklappning, snabb puls (takykardi), proppbildning, dålig blodförsörjning till benen som t.ex. orsakar smärtor vid gång (perifer

kärlsjukdom), hög halt serumproteiner i urinen (proteinuri med förhöjt blodkreatinin), smärta vid injektionsstället (inklusive obehag vid infusionsstället).

I enstaka fall (erfarenhet efter marknadsintroduktion) har följande observerats hos patienter behandlade med Privigen: onormalt låga nivåer av en viss typ av vita blodkroppar som kallas för neutrofiler (minskat antal neutrofiler), anafylaktisk chock, smärtsam andning på grund av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) och akut njursvikt.

^β Fallen med hemolytisk anemi efter avslutad kontrollerad klinisk studie observerades med signifikant minskad frekvens på grund av förbättringar i tillverkningsprocessen för Privigen.

- ➔ Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjukvårdspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Läs också avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du använder Privigen” för ytterligare information om vilka omständigheter som ökar risken att få biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Privigen ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Eftersom lösningen inte innehåller något konserveringsmedel måste sjukvårdspersonalen injicera det så snart som möjligt när injektionsflaskan har öppnats.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Får inte frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är humant, normalt immunglobulin (antikroppar av IgG-typ). Privigen innehåller 100 mg/ml (10 %) humant protein, varav minst 98 % är IgG. Ungefärlig procentuell fördelning av IgG-subklasserna är som följer:
IgG₁ 69 %
IgG₂ 26 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 2 %
Läkemedlet innehåller spårmängder av IgA (inte mer än 25 mikrogram/ml).
- **Övriga innehållsämnen** (hjälpämnen) är aminosyran prolin, vatten för injektionsvätskor och saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Privigen finns som infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar eller lätt skimrande och färglös till blekgul.

Förpackningsstorlekar:

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS

Tlf: +45 4520 1420

Nederland

CSL Behring B.V.

Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA

Tél: + 33 1 53 58 54 00

România

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.

Tel: +385 1 5588297

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji

Tel: +386 41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering och administreringsätt

Dosrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Injektionsfrekvens
Substitutionsterapi		
Primära immunbristsjukdomar (PID)	startdos: 0,4–0,8 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg kroppsvikt	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå dalvärden för IgG på minst 6 g/l
Sekundära immunbristsjukdomar (definierat i 4.1)	0,2–0,4 g/kg kroppsvikt	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå dalvärden för IgG på minst 6 g/l
Immunmodulering		
Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)	0,8–1 g/kg kroppsvikt eller 0,4 g/kg kroppsvikt/dag	dag 1, eventuellt upprepat en gång inom 3 dagar i 2 till 5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg kroppsvikt/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg kroppsvikt	som en dos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	startdos: 2 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 1 g/kg kroppsvikt	uppdelat på flera doser i 2–5 dagar var tredje vecka i 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg kroppsvikt underhållsdos: 1 g/kg kroppsvikt eller 2 g/kg kroppsvikt	2 till 5 dagar i följd. varannan till var fjärde vecka eller var fjärde till var åttonde vecka i 2 till 5 dagar

Administreringsätt

För intravenöst bruk

Humant normalt immunglobulin ska infunderas intravenöst med en initial infusionshastighet på 0,3 ml/kg kroppsvikt/timme i cirka 30 minuter. Om det tolereras väl kan administreringshastigheten gradvis ökas till 4,8 ml/kg kroppsvikt/timme.

Hos PID-patienter, som tolererat en infusionshastighet på 4,8 ml/kg kroppsvikt/timme väl, kan hastigheten gradvis ökas ytterligare till högst 7,2 ml/kg kroppsvikt/timme.

Om utspädning önskas för infusionen kan Privigen spädas ut med en 5-procentig glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5 %).

Särskilda försiktighetsåtgärder

Vid biverkning måste antingen administreringshastigheten reduceras eller infusionen avbrytas. Det rekommenderas bestämt att varje gång Privigen ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns i avsnittet nedan.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten bör vara rums- eller kroppstempererad innan den används. En infusions slang med ventil bör användas för administrering av Privigen. Stick alltid in nålen i proppens mitt, inom det markerade området.

Lösningen ska vara klar, eller lätt opaliserande, färglös eller blekgul. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller partiklar.

Om utspädning önskas bör en 5-procentig glukoslösning användas. För att erhålla en immunglobulinlösning på 50 mg/ml (5 %), bör Privigen 100 mg/ml (10 %) spädas ut med en lika stor volym glukoslösning. Strikt aseptisk teknik bör iaktas under utspädningen av Privigen.

När injektionsflaskan väl har penetrerats, under aseptiska förhållanden, ska dess innehåll användas omgående. Eftersom lösningen inte innehåller något konserveringsmedel bör Privigen infunderas så fort som möjligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.