PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Privigen 100 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ljudski normalni imunoglobulin (i.v.Ig)*

Jedan ml sadrži:
Ljudski normalni imunoglobulin 100 mg
(čistoće najmanje 98% IgG)

Svaka bočica od 25 ml otopine sadrži: 2,5 g ljudskog normalnog imunoglobulina
Svaka bočica od 50 ml otopine sadrži: 5 g ljudskog normalnog imunoglobulina
Svaka bočica od 100 ml otopine sadrži: 10 g ljudskog normalnog imunoglobulina
Svaka bočica od 200 ml otopine sadrži: 20 g ljudskog normalnog imunoglobulina
Svaka bočica od 400 ml otopine sadrži: 40 g ljudskog normalnog imunoglobulina

Raspodjela podrazreda IgG (približne vrijednosti):
IgG_1 ……..69 %
IgG_2 ……..26 %
IgG_3 …….3 %
IgG_4 …….2 %

Maksimalan sadržaj IgA je 25 mikrograma/ml.

*Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Privigen sadrži približno 250 mmol/l (raspon: 210 do 290) L-prolina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.
Otopina je bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedo žute boje.
Privigen je izotoničan, s približnom osmolalnošću od 320 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

<u>Nadomjesno liječenje odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:</u>

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) s poremećenim stvaranjem antitijela (vidjeti dio 4.4).
- Sekundarne imunodeficijencije (SID) u bolesnika s teškim ili rekurentnim infekcijama, onih u kojih antimikrobno liječenje nije bilo učinkovito te s dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog antitijela (PSAF)* ili s koncentracijom IgG-a u serumu <4 g/l.

* PSAF = (engl. proven specific antibody failure) = nemogućnost postići barem dvostruki porast titra IgG antitijela na polisaharidne i polipeptidne antigene u pneumkoknim cjepivima.

<u>Imunomodulacija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:</u>

- Primarne imunotrombocitopenije (ITP) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja ili prije operativnog zahvata u svrhu korekcije broja trombocita.
- Guillain-Barréovog sindroma.
- Kawasakijeve bolesti (u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom; vidjeti dio 4.2).
- Kronične upalne demijelinizirajuće polineuropatije (KUDP). Postoje ograničena iskustva u primjeni intravenskih imunoglobulina u djece s KUDP.
- Multifokalna motorička neuropatija (MMN).

4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesno liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencija.

Doziranje
Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.
Kod nadomjesne terapije, moguća je potreba individualiziranja doze za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru. Doza temeljena na tjelesnoj težini može zahtjevati prilagodbu u bolesnika s nedovoljnom ili prekomjernom tjelesnom težinom.
Sljedeći načini doziranja preporučaju se kao smjernice.

Nadomjesna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije (PID)
Režimom doziranja se treba postići najniža IgG koncentracija (izmjerena prije sljedeće infuzije) od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za populacijsku dob. Za uspostavljanje ravnoteže, potrebno je 3 do 6 mjeseci od početka liječenja. Preporučena početna doza iznosi 0,4-0,8 g/kg tjelesne težine (TT) jednokratno, a zatim svaka 3 do 4 tjedna treba primijeniti dozu od najmanje 0,2 g/kg TT.

Doza potrebna za postizanje najniže IgG koncentracije od 6 g/l iznosi 0,2-0,8 g/kg tjelesne težine/mjesec. Nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže interval doziranja varira od 3 do 4 tjedna. Najniže IgG koncentracije potrebno je mjeriti i procijeniti ovisno o incidenciji infekcija. Kako bi se smanjila stopa bakterijskih infekcija, možda će biti potrebno povećati doziranje i težiti višim najnižim IgG koncentracijama.

Sekundarne imunodeficijencije (kako su definirane u 4.1)
Režimom doziranja se treba postići najniža IgG koncentracija (izmjerena prije sljedeće infuzije) od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za populacijsku dob. Preporučena doza je 0,2 - 0,4 g/kg TT svaka tri do četiri tjedna.

Najniže koncentracije IgG-a treba mjeriti i procijeniti prema incidenciji infekcija. Doza se prilagođava prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita protiv infekcija; povećanje može biti potrebno u bolesnika s perzistirajućom infekcijom, a smanjenje doze može se razmotriti kada bolesnik nema infekciju.

Primarna imunotrombocitopenija (ITP)
Postoje dva rasporeda liječenja:
- 0,8-1 g/kg TT 1. dana; ova se doza može ponoviti jednom unutar 3 dana
- 0,4 g/kg TT dnevno tijekom 2 do 5 dana.

Liječenje se može ponoviti u slučaju relapsa bolesti.

Guillain-Barréov sindrom
0,4 g/kg TT/dan tijekom 5 dana (moguće ponavljanje doziranja u slučaju relapsa).

Kawasakijeva bolest
Ukupnu dozu od 2,0 g/kg TT treba primijeniti kao jednokratnu dozu. Bolesnici istodobno trebaju primati i liječenje s acetilsalicilatnom kiselinom.

*Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KUDP)**
Preporučena početna doza je 2 g/kg TT podijeljena tijekom 2 do 5 uzastopnih dana nakon čega slijedi doza održavanja od 1 g/kg TT tijekom 1 do 2 uzastopna dana svaka 3 tjedna.
Učinak liječenja treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se nakon 6 mjeseci ne vidi učinak liječenja, liječenje treba prekinuti.
Ako je liječenje učinkovito, dugoročno liječenje treba provoditi prema odluci liječnika na temelju bolesnikova odgovora i održavanja odgovora na liječenje. Dozu i intervale doziranja može biti potrebno prilagoditi prema tijeku bolesti u svakog pojedinog bolesnika.

Multifokalna motorička neuropatija (MMN)
Početna doza: 2 g/kg tijekom 2-5 uzastopnih dana.
Doza održavanja: 1 g/kg svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana.
Nakon svakog ciklusa potrebno je procijeniti terapijski učinak; ako se terapijski učinak ne opazi nakon 6 mjeseci, liječenje treba prekinuti.
Ako je liječenje učinkovito, dugoročno liječenje treba provoditi prema odluci liječnika na temelju bolesnikova odgovora. Veličinu doze i intervale doziranja može biti potrebno prilagoditi prema tijeku bolesti u svakog pojedinog bolesnika.

Preporuke za doziranje sažete su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost ubrizgavanja
Nadomjesno liječenje		
Sindrom primarrne imunodeficijencije (PID)	početna doza: 0,4 - 0,8 g/kg TT	
	doza održavanja: 0,2 - 0,8 g/kg TT	svaka 3 do 4 tjedna za postizanje najniže IgG razine od najmanje 6 g/l
Sekundarna imunodeficijencija (kao što je definirano u 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg TT	svaka 3 do 4 tjedna za postizanje najniže IgG koncentracije od najmanje 6 g/l
Imunomodulacija		
Primarna imunotrombocitopenija (ITP)	0,8 - 1 g/kg TT ili 0,4 g/kg TT/dan	prvi dan, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana tijekom 2 do 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg TT/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest		
	2 g/kg TT	u jednoj dozi u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KUDP)*	početna doza: 2 g/kg TT doza održavanja: 1 g/kg TT	u podijeljenim dozama kroz 2 - 5 dana svaka 3 tjedna kroz 1 - 2 dana
Multifokalna motorička neuropatija (MMN)	početna doza: 2 g/kg TT doza održavanja: 1 g/kg TT ili 2 g/kg TT	preko 2 do 5 uzastopnih dana svaka 2 do 4 tjedna ili svakih 4 do 8 tjedana preko 2 do 5 dana

*Doza se temelji na dozi korištenoj u kliničkim ispitivanjima provedenim s lijekom Privigen. Na liječniku je da odluči želi li nastaviti liječenje dulje od 25 tjedna na temelju bolesnikova odgovora i održavanja postignutog odgovora na dulje vrijeme. Doziranje i intervale doziranja će možda trebati prilagoditi individualnom tijeku bolesti.

Pedijatrijska populacija
Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od onog za odrasle osobe jer je doziranje za svaku indikaciju određeno tjelesnom težinom i prilagođeno je kliničkom ishodu prethodno navedenih stanja.

Oštećenje funkcije jetre
Nema dostupnih podataka koji bi zahtjevali prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagodba doze nije potrebna, osim ako to klinički nije opravdano, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe
Prilagodba doze nije potrebna, osim ako to klinički nije opravdano, vidjeti dio 4.4.

Način primjene
Za intravensku primjenu.
Privigen se primjenjuje intravenski, infuzijom početne brzine 0,3 ml/kg TT/sat u trajanju od približno 30 minuta. U slučaju dobrog podnošenja (vidjeti dio 4.4), primijenjena doza postupno se može povećati na 4,8 ml/kg TT/sat.

U PID bolesnika koji su dobro podnijeli brzinu infuzije od 4,8 ml/kg TT/sat, brzina infuzije postupno se može povećati na najviše 7,2 ml/kg TT/sat.

Ako se želi, Privigen se može razrijediti s otopinom 5%-tne glukoze za dobivanje konačne koncentracije od 50 mg/ml (5%). Za upute vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudski imunoglobulin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti također dio 4.4).
Kod bolesnika sa selektivnim IgA nedostatkom koji su razvili protutijela na IgA, može se razviti anafilaksija kada im se primijeni lijek koji sadrži IgA.
Bolesnici s hiperprolinemijom tip I ili II.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Pojedine teške nuspojave mogu biti povezane s brzinom infuzije. Nužno je pridržavati se preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 4.2. Bolesnike se mora pomno pratiti i pažljivo nadzirati kako bi se uočili eventualni simptomi tijekom razdoblja primjene infuzije.

Određene nuspojave mogu se pojaviti češće:
- u slučaju velike brzine infuzije,
- u bolesnika s hipogamaglobulinemijom ili agamaglobulinemijom, sa ili bez nedostatka IgA
- u bolesnika koji prvi put primaju ljudski normalni imunoglobulin ili, rijetko, pri promjeni ljudskog normalnog imunoglobulina, ili kada je prošao duži vremenski interval od prethodne infuzije.

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći osiguravanjem da bolesnici:
- nisu osjetljivi na ljudski normalni imunoglobulin, polaganom infuzijom lijeka na početku primjene (0,3 ml/kg TT/sat);
- budu pažljivo nadzirani u svrhu uočavanja eventualnih simptoma tijekom razdoblja primjene infuzije. Posebice bolesnike koji prvi put primaju ljudski normalni imunoglobulin, bolesnike koji su do tada primali drugi pripravak i.v.Ig ili kada je prošao dugi interval od prethodne

infuzije. U ovim slučajevima bolesnike treba nadzirati tijekom primanja prve infuzije i jedan sat nakom primanja prve infuzije, a u svrhu otkrivanja mogućih nuspojava. Sve ostale bolesnike treba nadzirati barem 20 minuta nakon primjene.

U slučaju neželjenih reakcija, potrebno je ili smanjiti brzinu infuzije ili u potpunosti obustaviti infuziju. Odgovarajuće liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojava.

U svih pacijenata, primjena i.v.Ig terapije zahtijeva:
- odgovarajuću hidrataciju prije početka infuzije i.v.Ig-a
- kontrolu diureze
- praćenje razine kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti dio 4.5).

Za bolesnike sa šećernom bolešću čije stanje zahtijeva razrjeđivanje Privigena na niže koncentracije, potrebno je uzeti u obzir prisutnost glukoze u preporučenom otapalu.

Preosjetljivost
Prave reakcije preosjetljivosti su rijetke. Mogu se pojaviti u bolesnika s anti-IgA protutijelima.

Intravenski globulini nisu indicirani kod bolesnika sa selektivnim nedostatkom IgA, kada je nedostatak IgA jedini poremećaj.

U rijetkim slučajevima, ljudski normalni imunoglobulini mogu uzrokovati pad krvnog tlaka s anafilaktoidnom reakcijom, čak i u bolesnika koji su već podnosili liječenje ljudskim normalnim imunoglobulinom.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno liječenje šoka.

Hemolitička anemija
i.v.Ig lijekovi mogu sadržavati protutijela na krvne grupe koja mogu reagirati kao hemolizini i *in vivo* dovesti do oblaganja eritrocita imunoglobulinom uzrokujući tako pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i rijetko hemolizu. Hemolitička anemija se može razviti nakon i.v.Ig terapije zbog olakšane sekvestracije eritrocita. Postupak proizvodnje lijeka Privigen uključuje korak s imunoafinitetnom kromatografijom (IAC) koja specifično smanjuje antitijela krvne grupe A i B (izoaglutinini A i B). Klinički podaci za lijek Privigen proizveden postupkom koji uključuje korak s IAC-om pokazuju statistički značajno smanjenje razvoja hemolitičke anemije (vidjeti dio 4.8 i dio 5).
Opisani su izolirani slučajevi disfunkcije/zatajenja bubrega povezanog s hemolizom ili diseminirane intravaskularne koagulacije i smrti.
Slijedeći su čimbenici rizika povezani s razvojem hemolize: visoke doze, bez obzira daju li se kao pojedinačna doza ili podijeljena u nekoliko doza; krvna grupa različita od 0; podležeće upalno stanje. Budući da je ovaj događaj često prijavljivan u skupini bolesnika koji nisu krvna grupa 0, koji primaju visoke doze za ne-PID indikacije, preporučuje se pojačan nadzor. Hemoliza je rijetko uočena u bolesnika koji su primali nadomjesnu terapiju za PID.

Primatelje i.v.Ig terapije nužno je pratiti kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize. Ako se znakovi i/ili simptomi hemolize razviju za vrijeme ili nakon infuzije i.v.Ig-om, prestanak liječenja i.v.Ig-om bi trebao biti uzet u obzir od strane nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.8).

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)
Sindrom aseptičnog meningitisa prijavljen je u vezi s liječenjem i.v.Ig-om (vidjeti dio 4.8).
Sindrom obično počinje unutar nekoliko sati do dva dana nakon liječenja i.v.Ig-om. Simptomi mogu uključivati jaku glavobolju, nuhalni rigiditet, pospanost, vrućicu, fotofobiju, mučninu i povraćanje. Pleocitoza do nekoliko tisuća stanica po $mm^{3,}$ pretežno granulocitne loze, i povišene razine proteina do nekoliko stotina mg/dl su često prisutni u cerebrospinalnoj tekućini.
AMS se može javiti učestalije kod liječenja višim dozama i.v.Ig-a (2 g/kg TT) i/ili brze infuzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici koji pokazuju takve znakove i simptome trebaju proći temeljit neurološki pregled, uključujući i analizu cerebrospinalne tekućine, kako bi se isključili drugi uzročnici meningitisa.

Prekid liječenja i.v.Ig-om doveo je do remisije AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Bolesnike s recidivom AMS-a povezanog s liječenjem i.v.Ig-om potrebno je pratiti zbog pojave ili pogoršanja simptoma koji mogu potencijalno napredovati do edema mozga (cerebralni edem). Edem mozga (cerebralni edem) nosi rizik od smrtnog ishoda.

Tromboembolije
Postoje klinički podaci koji potvrđuju povezanost i.v.Ig primjene i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebralni krvožilni događaj (uključujući i moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza za koje se smatra da su povezani s relativnim povećanjem viskoznosti krvi zbog visokog dotoka imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Potreban je oprez u propisivanju i primjeni infuzije i.v.Ig-a u pretilih bolesnika i u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika za trombotične događaje (poodmakla životna dob, hipertenzija, šećerna bolest, anamneza krvožilnih bolesti ili trombotičnih epizoda, bolesnici sa stečenim ili nasljednim trombofiličnim poremećajem, bolesnici s produljenim razdobljima imobilizacije, bolesnici s teškom hipovolemijom te bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s rizikom za tromboembolijske događaje, i.v.Ig lijekove potrebno je primijeniti minimalnom provedivom brzinom infuzije i provedivom dozom na temelju kliničke prosudbe.

Akutno zatajenje bubrega
U bolesnika koji primaju terapiju i.v.Ig-om zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. U većini slučajeva identificirani su čimbenici rizika kao što su postojeća bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, hipovolemija, prekomjerna težina, istodobna terapija nefrotoksičnim lijekovima ili dob iznad 65 godina.

Parametre funkcije bubrega treba procijeniti prije primjene i.v.Ig, osobito u bolesnika za koje se procjenjuje da imaju potencijalni povećani rizik za razvoj akutnog zatajenja bubrega, i potom u odgovarajućim intervalima.

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije treba razmotriti prekid i.v.Ig terapije. Iako su ovi izvještaji o disfunkciji bubrega i akutnom zatajenju bubrega bili povezani s uporabom mnogih odobrenih i.v.Ig lijekova koji sadržavaju razne pomoćne tvari kao što su saharoza, glukoza i maltoza, oni koji sadržavaju saharozu kao stabilizator odgovorni su za neproporcionalni udio u ukupnom broju slučajeva. Stoga, u rizičnih bolesnika treba razmotriti primjenu i.v.Ig lijekova koji ne sadrže saharozu. Privigen ne sadrži saharozu, maltozu ili glukozu.
U bolesnika pod rizikom za akutno zatajenje bubrega i.v.Ig lijekove treba primijeniti minimalnom provedivom brzinom infuzije i dozom na temelju kliničke prosudbe.

Akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom
U bolesnika koji su primali i.v.Ig zabilježeni su slučajevi razvoja akutnog nekardiogenog edema pluća (akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom, engl. Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI). Akutnu ozljedu pluća povezanu s transfuzijom karakterizira teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi akutne ozljede pluća povezane s transfuzijom se obično javljaju tijekom ili unutar 6 sati od transfuzije, često unutar 1-2 sata. Stoga se bolesnici koji primaju i.v.Ig moraju nadzirati i i.v.Ig infuzija odmah zaustaviti u slučaju razvoja plućnih nuspojava. Akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom je po život opasno stanje koje zahtjeva promptnu intenzivnu skrb.

Interferencije sa serološkim testiranjem
Nakon injiciranja imunoglobulina zabilježen je prolazan porast različitih pasivno prenesenih protutijela u bolesnikovu krv što može uzrokovati lažno pozitivne rezultate seroloških testiranja.

Pasivan prijenos protutijela protiv eritrocitnih antigena npr. A, B i D mogu interferirati s nekim serološkim testovima za protutijela eritrocita, primjerice s direktnim antiglobulinskim testom (DAT, direktni Coombsov test).

Prenosivi agensi
Privigen se dobiva iz ljudske plazme. Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj plazmi te uvođenje djelotvornih proizvodnih postupaka kojima se inaktiviraju/odstranjuju virusi. Usprkos tome, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate viruse ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Navedene mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19.

Postoje ohrabrujuća klinička iskustva o tome kako se imunoglobulinima ne prenosi hepatitis A ili parvovirus B19, a također se pretpostavlja da protutijela pridonose obrani od virusa.

Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži manje od 2,3 mg natrija na 100 ml, što odgovara 0,12% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija
Iako su dostupni ograničeni podaci, očekuje se da se ista upozorenja, mjere opreza i čimbenici rizika odnose na pedijatrijsku populaciju. U postmarketinškim izvješćima uočeno je da su indikacije koje zahtijevaju visoke doze i.v.Ig-om u djece, posebice kod Kawasakijeve bolesti, povezane s većom stopom prijavljenih hemolitičkih reakcija u usporedbi s drugim indikacijama za i.v.Ig-om u djece.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse
Primjena imunoglobulina može umanjiti djelotvornost cjepiva koja sadrže žive atenuirane viruse kao što su to morbili, rubela, parotitis i varičela u razdoblju od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca.
Nakon primjene ovog lijeka mora proći vremenski interval od 3 mjeseca prije cijepljenja s cjepivima koja sadrže žive atenuirane viruse. U slučaju morbila, to umanjivanje djelotvornosti cjepiva može potrajati do jedne godine. Prema tome, bolesnicima koji se cijepe protiv morbila treba provjeriti status protutijela.

Diuretici Henleove petlje
Izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija
Iako su dostupni ograničeni podaci, očekuju se interakcije jednake onima navedenima za odraslu populaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći nije ustanovljena kontroliranim kliničkim ispitivanjima i prema tome može se primijeniti samo uz oprez trudnicama i dojiljama. Pokazano je da i.v.Ig lijekovi prolaze posteljicu, i to povećano nakon trećeg tromjesečja. Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne treba očekivati štetne učinke tijekom trudnoće na fetus ili na novorođenče. Eksperimentalna ispitivanja pomoćne tvari L-prolina životinjskog porijekla nisu pokazala nikakvu direktnu ili indirektnu toksičnost na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj.

Dojenje
Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko i mogu pridonijeti zaštiti novorođenčeta od patogena koji u organizam ulaze preko sluznica.

Plodnost
Prema kliničkim iskustvima s primjenom imunoglobulina ne treba očekivati štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Privigen ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji razviju nuspojave tijekom liječenja bi trebali pričekati dok se te nuspojave ne povuku prije nego upravljaju vozilima ili rade sa stojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave kao što su zimica, glavobolja, omaglica, vrućica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, niski krvni tlak te umjerena bol u donjem dijelu leđa mogu se pojaviti u povezanosti s intravenskom primjenom ljudskog imunoglobulina.

Rijetko se događa da normalni ljudski imunoglobulini izazivaju nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak kada u bolesnika nije zabilježena preosjetljivost na taj lijek pri prijašnjim primjenama.

Kod primjene normalnog ljudskog imunoglobulina zabilježeni su slučajevi reverzibilnog aseptičkog meningitisa i rijetki slučajevi prolaznih kožnih reakcija (uključujući kožni eritemski lupus - učestalost nepoznata).

Reverzibilne hemolitičke reakcije tijekom imunomodulatornog liječenja opažene su u bolesnika, naročito u onih koji imaju krvnu grupu A, B i AB. Rijetko se kod primjene visoke doze i.v.Ig-a razvije hemolitička anemija koja zahtijeva transfuziju (vidjeti dio 4.4).

Opaženo je povećanje razine serumskog kreatinina i/ili akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko: Akutne ozljede pluća povezane s transfuzijom i tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, moždani udar, plućna embolija i duboka venska tromboza.

Tablični popis nuspojava
Provedeno je sedam kliničkih ispitivanja s lijekom Privigen, koja uključuju bolesnike s PID-om, ITP-om i KUDP-om. U pivotalnom ispitivanju PID-a bilo je uključeno 80 bolesnika koji su se liječili Privigenom. Od njih, 72 su dovršili 12-mjesečno liječenje. U nastavku ispitivanja PID-a bilo je uključeno 55 bolesnika koji su se liječili Privigenom. U drugom kliničkom ispitivanju u Japanu bilo je uključeno 11 bolesnika s PID-om. Dva ispitivanja ITP-a provedena su na 57 bolesnika. Dva KUDP ispitivanja provedena su na 28 odnosno na 207 bolesnika.

Većina nuspojava lijeka uočenih u 7 kliničkih ispitivanja su bile blage do umjerene.

Tablica u nastavku pokazuje pregled nuspojava zabilježenih u 7 kliničkih ispitivanja kategoriziranih prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, razini preporučenog pojma i učestalosti.
Za određivanje učestalosti nuspojava korištena je sljedeća podjela: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i <1/10), manje često (≥/1000 i <1/100) rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000). Za spontane postmarketinške nuspojave, učestalost prijava je kategorizirana kao nepoznata.
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Infekcije i infestacije	Aseptički memingitis	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija, hemoliza (uključujući hemolitičku anemiju)[β], leukopenija	Često	Manje često
	Anizocitoza (uključujući mikrocitozu)	Manje često	Manje često
	Trombocitoza		Rijetko
	Smanjen broj neutrofila	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često	Manje često
	Anafilaktički šok	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju, migrena, nelagodu u glavi, tenzijsku glavobolju)	Vrlo često	Vrlo često
	Omaglica (uključujući vrtoglavicu)	Često	Manje često
	Somnolencija	Manje često	Manje često
	Tremor		Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije, tahikardija	Manje često	Rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, navala crvenila (uključujući valunge, hiperemiju)	Često	Manje često
	Hipotenzija		Rijetko
	Tromboembolijski događaji, vaskulitis (uključujući periferni krvožilni poremećaj)	Manje često	Rijetko
	Akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja (uključujući bol u prsištu, nelagodu u prsištu, bolno disanje)	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava			
	Mučnina, povraćanje, dijareja	Često	Često
	Bol u abdomenu		Manje često
Poremećaji jetre i žuči	Hiperbilirubinemija	Često	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Poremećaj kože (uključujući osip, pruritus, urtikariju, makulopapularni osip, eritem, eksfolijaciju kože)	Često	Često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Mialgija (uključujući grčeve mišića, mišićno-koštanu ukočenost, mišićno-koštanu bol)	Često	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Proteinurija, povišeni kreatinin u krvi	Manje često	Rijetko
	Akutno zatajenje bubrega	Nepoznato	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol (uključujući bol u leđima, bol u ekstremitetima, artralgiju, bol u vratu, bol u licu), pireksija (uključujući zimicu), bolest nalik gripi (uključujući nazofaringitis, faringolaringealnu bol, stvaranje mjehurića na sluznici orofarinksa, stezanje u grlu)	Vrlo često	Često
	Umor	Često	Često
	Astenija (uključujući mišićnu slabost)		Manje često
	Bol na mjestu injekcije (uključujući nelagodu na mjestu infuzije)	Manje često	Rijetko
Pretrage	Sniženi hemoglobin (uključujući sniženi broj crvenih krvnih stanica, sniženi hematokrit), pozitivni Coombsov (direktni) test, povišena alanin aminotransferaza,	Često	Manje često

	povišena aspartat aminotransferaza, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi		

[β] Učestalost se izračunava na temelju ispitivanja završenih prije uvođenja koraka s redukcijom izoaglutinina imunoafinitetnom kromatografijom (IAC) u proizvodnju lijeka Privigen. U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): "Primjena lijeka Privigen i hemolitička anemija u odraslih i djece i sigurnosni profil lijeka Privigen u djece s KUDP-om – opservacijsko, bolničko, kohortno ispitivanje u SAD-u" procjenom podataka 7759 bolesnika koji su primili lijek Privigen identificirajući 4 slučaja hemolitičke anemije nakon IAC-a naspram 9439 bolesnika koji su primili lijek Privigen identificirajući 47 slučajeva hemolitičke anemije prije IAC-a (početna vrijednost), dokazano je 89%-tno statistički značajno smanjenje ukupne stope vjerojatne hemolitičke anemije utemeljeno na omjeru stope incidencije od 0,11 prilagođeno za bolničko/ambulantno liječenje, dob, spol, dozu lijeka Privigen i indikaciji za primjenu lijeka Privigen (jednostrana p-vrijednost <0,01). Vjerojatni slučajevi hemolitičke anemije su definirani na temelju šifre specifične za hemolitičku anemiju pri otpustu bolesnika iz bolnice, sukladno Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-9 ili MKB-10. Mogući slučajevi hemolitičke anemije sastojali su se od nespecificirane transfuzijske reakcije identificirane putem MKB-9 ili MKB-10 šifre kod otpusta bolesnika ili putem pregleda opisa bolničkih naknada vremenski povezanih s haptoglobinom, direktnim antiglobulinskim testom ili indirektnim antiglobulinskim provedenim u obradi hemolitičke anemije.

Za sigurnost s obzirom na prenosive agense i dodatne pojedinosti o čimbenicima rizika vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija
U kliničkim ispitivanjima Privigena kod pedijatrijskih bolesnika nije bilo razlike u učestalosti, prirodi i težini nuspojava između djece i odraslih. U postmarketinškim izvješćima uočeno je da je udio slučajeva hemolize u odnosu na sve slučajeve koji se događaju kod djece blago povišen u odnosu na odrasle osobe. Proučite dio 4.4 za pojedinosti o čimbenicima rizika i praćenju preporuka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući bolesnike starije životne dobi ili bolesnike sa srčanim oštećenjem ili oštećenjem bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imuni serumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA02.
Ljudski normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela protiv infektivnih agensa.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži IgG protutijela koja su prisutna u normalnoj populaciji. Obično je pripremljen iz sveukupno prikupljene plazme od najmanje 1000 davatelja. Distribucija podrazreda imunoglobulina G proporcionalna je onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu povratiti abnormalno niske vrijednosti imunoglobulina G u normalni raspon vrijednosti i time pomoći protiv infekcija. Mehanizam djelovanja u indikacijama osim onih za nadomjesnu terapiju još nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatorni učinak.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Privigen procijenjena je u 7 prospektivnih, otvorenih, multicentričnih ispitivanja s jednom skupinom ispitanika, provedenih u Europi (ITP, PID i KUDP ispitivanja), Japanu (PID i KUDP ispitivanja) i SAD-u (PID i KUDP ispitivanja).
Dodatni sigurnosni podaci prikupljeni su u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, opservacijskom multicentričnom ispitivanju u bolesnika s različitim imunološkim stanjima, provedenom u SAD-u.

PID
U pivotalno ispitivanje PID-a uključeno je ukupno 80 bolesnika u dobi između 3 i 69 godina. Devetnaestero djece (3 do 11 godina), 12 adolescenata (u dobi od 12 do 16 godina) i 49 odraslih bolesnika liječeni su Privigenom tijekom 12 mjeseci. Primijenjeno je 1038 infuzija, 272 (kod 16 bolesnika) u 3-tjednom rasporedu i 766 (kod 64 bolesnika) u 4-tjednom rasporedu. Medijani doza primijenjenih prema 3-tjednom i 4-tjednom rasporedu bili su gotovo identični (428,3 naspram 440,6 mg IgG/kg TT.U nastavku ispitivanja PID-a uključena su ukupno 55 bolesnika u dobi između 4 i 81 godine. Trinaestoro djece (3 do 11 godina), 8 adolescenata (u dobi od 12 do 15 godina) i 34 odrasla bolesnika liječeni su Privigenom tijekom 29 mjeseci. Primijenjeno je 771 infuzija, a medijan primijenjene doze iznosio je 492,3 mg IgG/kg TT.

ITP
U pivotalnom ispitivanju ITP-a ukupno je 57 bolesnika u dobi između 15 i 69 godina liječeno s dvije infuzije Privigena i ukupno 114 infuzija. Strogo se pridržavalo dogovorene doze od 1 g/kg TT po infuziji za sve bolesnike (medijan 2 g IgG/kg TT).

U drugom ITP ispitivanju 57 je bolesnika (broj trombocita na početku ispitivanja $\leq 30 \times 10^9/1$) u dobi između 18 i 65 godina liječeno Privigenom u dozi od 1 g/kg TT. Treći dan bolesnici su mogli primiti drugu dozu od 1 g/kg TT, a za bolesnike s brojem trombocita od $<50 \times 10^9/1$ treći dan je druga doza bila obavezna.
Sveukupno, kod 42 ispitanika (74%) broj trombocita porastao je bar jednom na $\geq 50 \times 10^9/1$ unutar 6 dana nakon prve infuzije, što je bilo unutar predviđenog raspona. Druga doza kod ispitanika s brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/1$ nakon prve doze pružila je relevantnu dodatnu korist u smislu većeg i dužeg rasta broja trombocita u usporedbi s pojedinačnom dozom. Kod bolesnika s brojem trombocita $<50 \times 10^9/1$ nakon prve doze, 30% ih je pokazalo odgovor trombocita od $\geq 50 \times 10^9/1$ nakon obavezne druge doze.

KUDP
U prvom ispitivanju KUDP, prospektivnom multicentričnom otvorenom ispitivanju (PRIMA - Privigen impact on mobility and autonomy study), 28 bolesnika (njih 13 koji su prethodno primali i.v.Ig i 15 koji nisu) liječeni su udarnom dozom Privigena od 2 g/kg TT davanoj tijekom 2-5 dana nakon čega slijedi šest doza održavanja od 1 g/kg TT tijekom 1 do 2 dana svaka tri tjedna. Prethodno liječeni bolesnici bili su povučeni iz liječenja i.v.Ig-om sve dok se nije dokazalo pogoršanje prije početka liječenja Privigenom. Na prilagođenoj ljestvici INCAT (engl. *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* [Uzrok i liječenje upalne neuropatije]) od 10 točaka, klinički značajno poboljšanje od barem 1 točke od početka liječenja do 25. tjedna uočeno je u 17 od 28 bolesnika. Stopa odgovora na ljestvici INCAT iznosila je 60,7% (interval pouzdanosti 95% [42,41; 76,4]). Devet bolesnika je nakon primanja početne indukcijske doze odgovorilo do 4. tjedna, a 16 bolesnika odgovorilo je do 10. tjedna.

Snaga mišića mjerena rezultatom MRC (engl. *Medical Research Council* [Vijeće za medicinska istraživanja]) poboljšala se u svih bolesnika za 6,9 bodova (interval pouzdanosti 95% [4,11; 9,75], u prethodno liječenih bolesnika za 6,1 bodova (interval pouzdanosti 95% [2,72; 9,44] te u neliječenih bolesnika za 7,7 bodova (interval pouzdanosti 95% [2,89; 12,44]). Stopa bolesnika koji su odgovorili na liječenje prema MRC, odnosno porast od barem tri boda iznosio je 84,8% što je slično u prethodno liječenih (81,5% [58,95; 100,00]) i neliječenih bolesnika (86,7% [69,46; 100,00]).

U bolesnika koji su definirani kao oni koji prema ljestvici INCAT ne reagiraju na liječenje, snaga mišića poboljšala se za 5,5 bodova (interval pouzdanosti 95% [0,6; 10,2] u usporedbi s INCAT bolesnicima koji su odgovorili na liječenje (7,4 bodova (95% interval pouzdanosti [4,0; 11,7])

U drugoj prospektivnoj, multicentričnoj, randomiziranoj, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH ispitivanje), 207 bolesnika s KUDP-om liječeno je Privigenom u prerandomizacijskoj fazi ispitivanja. Bolesnici prethodno liječeni i.v.Ig-om tijekom najmanje 8 tjedana i s i.v.Ig ovisnošću potvrđenom očitim kliničkim pogoršavanjem tijekom faze ustezanja primjene i.v.Ig-a do 12 tjedana primili su udarnu dozu Privigena od 2 g/kg TT, a potom i do četiri doze održavanja Privigena od 1 g/kg TT svaka 3. tjedna do 13. tjedna.
Nakon kliničkog pogoršanja tijekom ustezanja i.v.Ig-a kliničko poboljšanje KUDP prvenstveno je definirano smanjenjem za ≥ 1 bod u rezultatu na prilagođenoj INCAT ljestvici. Dodatne mjere poboljšanja KUDP-a bile su porast rezultata na ljestvici R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) od ≥ 4 boda, srednja vrijednost povećanja snage hvata od ≥ 8 kPa ili povećanje MRC ukupnog rezultata za ≥ 3 boda. Sveukupno, 91% ispitanika (188 bolesnika) pokazalo je poboljšanje u barem jednom od gore navedenih kriterija do 13. tjedna.
Prema prilagođenom rezultatu INCAT, stopa odgovora u 13. tjednu bila je 72,9% (151/207 bolesnika), a 149 bolesnika reagiralo je već do 10. tjedna. Ukupno 43 od 207 bolesnika postiglo je bolji status KUDP-a koji je procijenjen rezultatom na prilagođenoj INCAT ljestvici u usporedbi s njihovim KUDP statusom pri uključivanju u ispitivanje.

Srednje poboljšanje na kraju razdoblja liječenja u usporedbi s referentnim posjetom bilo je 1,4 boda u PRIMA (1,8 bodova u ispitanika prethodno liječenih i.v.Ig-om) i 1,2 boda u PATH ispitivanju.

U PRIMA-i, postotak ispitanika s odgovorom prema ukupnom rezultatu MRC-a (definiran kao povećanje za ≥ 3 boda) bio je 85% (87% u ispitanika koji nisu prethodno liječeni i.v.Ig-om i 82% u ispitanika koji su prethodno liječeni i.v.Ig-om) i 57% u PATH-u. Ukupni median vremena do prvog odgovora prema ukupnom rezultatu MRC-a u PRIMA-i bilo je 6 tjedana (6 tjedana u prethodno neliječenih i.v. Ig-om i 3 tjedna u prethodno liječenih i.v. Ig-om) i 9,3 tjedana u PATH-u. Ukupan rezultat MRC-a u PRIMA-i poboljšan je za 6,9 bodova (7,7 bodova za prethodno neliječene i.v.Ig-om i 6,1 bodova za prethodno liječene i.v.Ig-om) i 3,6 bodova u PATH-u.
Snaga hvata šake dominantne ruke povećana je za 14,1 kPa (17,0 kPa u prethodno neliječenih i.v.Ig-om i 10,8 kPa u prethodno liječenih i.v.Ig-om) u PRIMA-i, dok je u PATH-u snaga hvata šake dominantne ruke poboljšana za 12,2 kPa. Za ne-dominantnu ruku slični rezultati su primijećeni i u ispitivanjima PRIMA i PATH.

Profil djelotvornosti i sigurnosti u PRIMA i PATH ispitivanju u bolesnika s KUDP-om bili su općenito usporedivi.

Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS)

U opservacijskom, bolničkom kohortnom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, rizik razvoja hemolitičke anemije nakon terapije lijekom Privigen procijenjen je u bolesnika s različitim imunološkim stanjima, tijekom razdoblja od 1. siječnja 2008. godine do 30. travnja 2019. godine. Rizik razvoja hemolitičke anemije procjenjivan je prije (početna vrijednost) i nakon provedbe mjere za minimizaciju rizika, uvođenjem koraka imunoafinitetne kromatografije (IAC) u proizvodni proces lijeka Privigen. Vjerojatni slučajevi hemolitičke anemije definirani su prema MKB-9 ili MKB-10 šifri specifičnoj za hemolitičku anemiju kod bolničkog otpusta. (Mogući slučajevi hemolitičke anemije sastojali su se od nespecificirane transfuzijske reakcije identificirane prema MKD-9 ili MKD-10 šifri kod otpusta bolesnika ili putem pregleda opisa bolničkih naknada vremenski povezanih s haptoglobinom, direktnim antiglobulinskim testom ili indirektnim antiglobulinskim provedenim u obradi hemolitičke anemije).

Statistički značajno smanjenje stope razvoja hemolitičke anemije od 89% (temeljeno na omjeru stope incidencije od 0,11; prilagođeno za bolničko/ambulantno liječenje, dob, spol, dozu lijeka Privigen i

indikaciju lijeka Privigen; jednostrana p vrijednost <0,01) primijećeno je nakon uvođenja koraka IAC u usporedbi s početnom vrijednosti:

	Početna vrijednost	**IAC**
Period[ϕ]	1. siječnja 2008.- 31. prosinca 2012.	1. listopada 2016.- 30. travnja 2019.
Medijan anti-A titara[£]	1:32	1:8
Medijan anti-B titara[£]	1:16	1:4
Vjerojatni slučajevi hemolitičke anemije[α]	47	4
Broj bolesnika (n)	n=9439	n=7759
Gruba stopa incidencije vjerojatne hemolitičke anemije[α] na 10 000 bolesnik-dana u riziku	0,74 95% CI[&]: 0,54-0,98	0,08 95% CI: 0,02-0,20
Smanjenje stope incidencije vjerojatne hemolitičke anemije[α] naspram početne vrijednosti	-	89%
Prilagođeni[§] omjer stope incidencije hemolitičke anemije naspram početne vrijednosti	-	0,11 95% CI: 0,04-0,31, jednostrani p <0,01

[ϕ] Izuzimanje darivatelja ljudske krvne plazme s visokim anti-A titrima provedeno između 1. listopada 2008. godine i 31. prosinca 2015. godine kao početna mjera minimizacije rizika za hemolitičku anemiju pokazalo je smanjenje incidencije vjerojatne hemolitičke anemije od 38% naspram početne vrijednosti, a potom je zamijenjeno uvođenjem IAC koraka u proizvodnom procesu lijeka Privigen, kako je gore navedeno.
[£] Medijan izoaglutinin titara izmjeren metodom direktnog testa prema Ph.Eur
[α] Vjerojatni slučaj hemolitičke anemije: definiran MKD-9 ili MKD-10 šifrom specifičnom za hemolitičku anemiju kod bolničkog otpusta i pojavom tijekom vremenskog intervala od prve infuzije do 30 dana nakon posljednje infuzije, ako je primjenjeno više od jedne infuzije lijeka Privigen
[&] Interval pouzdanosti
[§] Prilagođen za bolničko/ambulatno liječenje, dob, spol, dozu lijeka Privigen i indikaciju za primjenu lijeka Privigen

Smanjenje stope incidencije vjerojatne hemolitičke anemije nakon uvođenja IAC koraka naspram početnog stanja bilo je posebno izraženo u bolesnika liječenih dozama lijeka Privigen ≥0,75 g/kg TT.

Dodatno, identificirano je 28 pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om <18 godina tijekom cijelog razdoblja ispitivanja u trajanju od 1. siječnja 2008. godine do 31. travnja 2019. godine. Niti jedan od pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om koji su dobili ukupno 486 primjena lijeka Privigen nije razvilo hemolitičku anemiju, AMS, akutno zatajenje bubrega, tešku anafilaktičku reakciju ili tromboembolički događaj. Dvoje bolesnika razvilo je umjerenu anafilaktičku reakciju, što predstavlja 0,4% svih primjena lijeka Privigen.

Pedijatrijska populacija
Nisu uočene razlike u farmakodinamičkim svojstvima i sigurnosnom profilu između odraslih osoba i djece u ispitivanjima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Ljudski normalni imunoglobulin je odmah i u potpunosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja nakon intravenske primjene.

Distribucija
Relativno se brzo raspodjeljuje između plazme i ekstravaskularne tekućine. Ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih odjeljaka se postiže nakon približno tri do pet dana.

Eliminacija
IgG i IgG kompleksi se razgrađuju u stanicama retikuloendotelnog sustava. Poluvijek može varirati od bolesnika do bolesnika. Farmakokinetički parametri za Privigen utvrđeni su u kliničkom ispitivanju u PID bolesnika (vidjeti dio 5.1). 25 bolesnika (u dobi od 13 do 69 godina) sudjelovalo je u ocjeni farmakokinetike (PK). U ovom ispitivanju pokazano je da je medijan poluvijeka Privigena u bolesnika s PID-om bio je 36,6 dana. U nastavku ovog ispitivanja 13 PID bolesnika (u dobi od 3 do 65 godina) sudjelovalo je u PK podispitivanju. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je medijan poluvijeka Privigena 31,1 dan (vidjeti tablicu dolje).

Farmakokinetički parametri Privigena u PID bolesnika

Parametar	**Pivotalno ispitivanje (N = 25) ZLB03_002CR Medijan (Raspon)**	**Produžetak ispitivanja (N = 13) ZLB05_006CR Medijan (Raspon)**
C_{max} (najviše, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C_{min} (najniže, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-tjedni raspored) 9,4 (7,3-13,2) (4-tjedni raspored)
$t_{½}$ (dana)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}, maksimalna koncentracija u serumu, C_{min}, najmanja (minimalna razina) koncentracija u serumu, $t_{½}$, poluvijek eliminacije

Pedijatrijska populacija
Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između odraslih osoba i djece oboljele od PID-a u ispitivanju. Nema podataka o farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika s KUDP-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalni sastavni dio ljudskog tijela. L-prolin je fiziološka, neesencijalna amino kiselina.

Sigurnost Privigena procijenjena je u nekoliko pretkliničkih ispitivanja, s posebnim osvrtom na pomoćnu tvar L-prolin. Neka objavljena ispitivanja o hiperprolinemiji pokazala su da dugoročne, visoke doze L-prolina imaju utjecaj na razvoj mozga u vrlo mladih štakora. Međutim, u ispitivanjima gdje je doziranje osmišljeno kao odraz kliničke indikacije za Privigen nije uočen utjecaj na razvoj mozga. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju sigurnosne farmakologije i toksikoloških ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-prolin
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavenje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, sredstvima za razrjeđivanje ili otapalima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Stabilnost nakon prvog otvaranja:
Nakon otvaranja bočice njen sadržaj treba odmah upotrijebiti. S obzirom da otopina ne sadrži konzervanse, Privigen treba odmah primijeniti infuzijom.

Stabilnost nakon razrjeđivanja:
Ako je lijek razrijeđen na niže koncentracije (vidjeti dio 6.6), preporučuje se primjena neposredno nakon razrjeđivanja. Stabilnost Privigena nakon razrjeđivanja s otopinom 5%-tne glukoze na konačnu koncentraciju od 50 mg/ml (5%) dokazana je tijekom 10 dana na 30 °C, međutim aspekt mikrobiološke kontaminacije nije proučavan.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka i nakon razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 ml otopine u jednoj bočici (staklo tipa I), s čepom (elastomer), zaštitnim zatvaračem (aluminij), „flip-off“ diskom (plastika) te naljepnicom s ugrađenim držačem.

50 ili 100 ml otopine u jednoj bočici (staklo tipa I ili II), s čepom (elastomer), zaštitnim zatvaračem (aluminij), „flip-off“ diskom (plastika) te naljepnicom s ugrađenim držačem.

200 ili 400 ml otopine u jednoj bočici (staklo tipa II), s čepom (elastomer), zaštitnim zatvaračem (aluminij), „flip-off“ diskom (plastika) te naljepnicom s ugrađenim držačem.

Veličine pakiranja
1 bočica (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 ml g/200 ml ili 40 g/400 ml),
3 bočice (10 g/100 ml ili 20 g/200 ml).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Privigen se isporučuje kao otopina spremna za uporabu u bočicama za jednokratnu uporabu. Prije primjene lijek treba postići sobnu temperaturu (25 °C). Za primjenu Privigena treba koristiti ventilirani sustav za infuziju. Dozvoljeno je ispiranje cijevi za infuziju fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze. Uvijek probušiti čep na sredini, unutar označenog područja.

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedo žuta. Ne koristiti otopine koje su mutne ili sadrže talog.

Ako se lijek želi razrijediti, potrebno je koristiti otopinu 5%-tne glukoze. Za dobivanje otopine imunoglobulina od 50 mg/ml (5%) potrebno je razrijediti Privigen 100 mg/ml (10%) s jednakim volumenom 5% -tne otopine glukoze. Tijekom razrjeđivanja Privigena potrebno je strogo pridržavanje aseptičke tehnike.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2008.
Datum prve obnove: 18. studeni 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Švicarska

ili

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)
Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Privigen 100 mg/ml otopina za infuziju
ljudski normalni imunoglobulin (i.v.Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži:
Ljudski normalni imunoglobulin 100 mg
IgG čistoće…….. ≥ 98%
IgA…….. ≤ 25 mikrograma

2,5 g/25 ml
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
40 g/400 ml
Bit će smješteno u gornjem desnom kutu prednje strane kutije u svrhu označivanja ukupnog sadržaja i volumena spremnika

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-prolin, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju (10%)

Sadrži 1 bočicu.
Sadrži 3 bočice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan ogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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 (pakiranje od 3 bočice)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakiranje od 3 bočice)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Privigen 100 mg/ml otopina za infuziju
ljudski normalni imunoglobulin (i.v.Ig)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži:
Ljudski normalni imunoglobulin 100 mg. IgG čistoće ≥ 98%. IgA ≤ 25 mikrograma.

2,5 g/25 ml
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
40 g/400 ml
Bit će smješteno u gornjem desnom kutu naljepnice u svrhu označivanja ukupnog sadržaja i volumena spremnika

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-prolin, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju (10%)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za intravensku primjenu.
Prije upotrebe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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 (pakiranje od 3 bočice)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakiranje od 3 bočice)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Privigen 100 mg/ml (10%) otopina za infuziju
ljudski normalni imunoglobulin (i.v.Ig)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Privigen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Privigen
3. Kako primjenjivati Privigen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Privigen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Privigen i za što se koristi

Što je Privigen

Privigen pripada skupini lijekova koji se nazivaju ljudskim normalnim imunoglobulinima. Imunoglobulini su također poznati kao protutijela, a to su proteini u krvi koji pomažu Vašem organizmu u borbi protiv infekcija.

Kako Privigen djeluje

Privigen sadrži imunoglobuline koji su izolirani iz plazme krvi zdravih ljudi. Lijek djeluje isto kao i imunoglobulini prirodno prisutni u plazmi zdravih ljudi.

Za što se Privigen koristi

Privigen se koristi za liječenje odraslih i djece (0-18 godina) u sljedećim situacijama:

A) <u>za povećanje nenormalno niskih razina imunoglobulina u Vašoj krvi na normalne razine (nadomjesno liječenje):</u>
   1. bolesnici koji su rođeni sa poremećenom sposobnošću ili nesposobnošću stvaranja imunoglobulina (primarne imunodeficijencije (PID)).
   2. bolesnici sa stečenom imunodeficijencijom (SID) s teškim ili ponavljajućim infekcijama, onih u kojih antimikrobno liječenje nije bilo učinkovito te s dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog antitijela ili s koncentracijom IgG-a u serumu <4 g/l.

B) <u>za liječenje određenih upalnih poremećaja (imunomodulacija). Postoji 5 skupina:</u>
   1. bolesnici koji nemaju dovoljno trombocita (primarna imunološka trombocitopenija (ITP)) te koji su pod povećanim rizikom od krvarenja ili koji će se uskoro podvrgnuti kirurškom zahvatu.
   2. bolesnici s Guillain-Barréovim sindromom. To je akutna bolest koju karakterizira upala perifernih živaca koja uzrokuje tešku slabost mišića uglavnom u nogama i rukama.
   3. bolesnici s Kawasakijevom bolešću. To je akutna bolest koja uglavnom zahvaća mlađu djecu. Karakterizirana je upalom krvnih žila u cijelom tijelu.

4. bolesnici s kroničnom upalnom demijelinizirajućom polineuropatijom. To je kronična bolest koju karakterizira upala perifernih živaca što uzrokuje slabost i/ili obamrlost mišića uglavnom u nogama i rukama.
5. pacijenti s multifokalnom motoričkom neuropatijom (MMN). To je sporo progresivna bolest motoričkih živaca s slabostima u rukama i nogama.

2. Što morate znati prije nego primite Privigen

➔ Pažljivo pročitajte ovaj dio. Navedene informacije trebate uzeti u obzir i Vi i Vaš liječnik prije primjene lijeka Privigen.

NEMOJTE uzimati Privigen
- ako ste alergični na ljudske imunoglobuline ili na prolin.
- ako ste razvili protutijela na imunoglobuline tipa IgA u Vašoj krvi.
- ako patite od hiperprolinemije tip I ili II (genetskog poremećaja koji uzrokuju visoke razine aminokiseline prolina u krvi). To je iznimno rijedak poremećaj. U svijetu je poznato samo nekoliko obitelji koje pate od ovog poremećaja.

Upozorenja i mjere opreza

Koje okolnosti povećavaju rizik od nuspojava?
➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika prije liječenja ili ako se bilo koja od okolnosti u nastavku odnosi na Vas:
- Primate ovaj lijek u visokim dozama bilo u jednom danu ili tijekom nekoliko dana i imate krvnu grupu A, B ili AB i/ili imate postojeću upalnu bolest. U tim okolnostima, zabilježeno je kako imunoglobulini povećavaju rizik od razgradnje eritrocita (hemoliza).
- Prekomjerne ste težine, starija ste osoba, imate šećernu bolest, prikovani ste za krevet već dulje vrijeme, imate visoki krvni tlak, nizak volumen krvi (hipovolemija), probleme s krvnim žilama (vaskularna bolest), povećanu sklonost stvaranju ugrušaka (trombofilija ili trombotičke epizode) ili imate bolest ili stanje koje uzrokuje povećanje gustoće krvi (hiperviskozna krv). U tim slučajevima imunoglobulini mogu povećati rizik od srčanog udara (infarkt srca), moždanog udara, krvnog ugruška u plućima (embolija pluća) ili začepljenje krvne žile u nozi, iako samo vrlo rijetko.
- Ako imate šećernu bolest. Iako Privigen ne sadrži šećer, može se razrijediti s posebnom otopinom šećera (5%-tnom glukozom) što može utjecati na Vašu razinu šećera u krvi.
- Ako imate ili ste imali problema s bubrezima ili uzimate lijekove koji mogu oštetiti bubrege (nefrotoksični lijekovi). U tim okolnostima imunoglobulini mogu povećati rizik od ozbiljnog i brzog gubitka funkcije bubrega (akutno zatajenje bubrega) iako samo u vrlo rijetkim slučajevima. Gubitak funkcije bubrega sa smrtonosnim ishodom opisan je u izoliranim slučajevima povezanim s hemolizom.

Koja vrsta nadzora je potrebna tijekom infuzije?
Radi Vaše sigurnosti liječenje Privigenom treba provoditi pod nadzorom liječnika ili zdravstvenog radnika. Obično će Vas nadzirati tijekom cijele infuzije i najmanje 20 minuta nakon toga. U određenim okolnostima mogu biti potrebne posebne mjere opreza. Primjeri takvih okolnosti su:
- primate Privigen pri velikoj brzini infuzije *ili*
- primate Privigen prvi put ili nakon duljeg prekida u liječenju (primjerice, nakon nekoliko mjeseci)

U tim slučajevima bit ćete pomno nadzirani tijekom cijele infuzije i barem 1 sat nakon toga.

Kada može biti potrebno usporavanje ili prekid infuzije?
- Možete biti alergični (preosjetljivi) na imunoglobuline iako toga možda niste svjesni. Međutim, prave su alergijske reakcije rijetke. Mogu se javiti čak i ako ste prije primali ljudske imunoglobuline i ako ste ih dobro podnosili. Može se dogoditi posebice ako ste razvili protutijela na imunoglobuline tipa IgA. U tim rijetkim slučajevima pojavile su se alergijske

reakcije poput iznenadnog pada krvnog tlaka ili šoka (pogledajte također dio 4 "Moguće nuspojave").

- U vrlo rijetkim slučajevima se nakon primitka imunoglobulina može pojaviti akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom. Ona vodi do nakupljanja tekućine, koje nije povezano sa srcem, u zračne prostore pluća (nekardiogeni plućni edem). Akutnu ozljedu pluća povezanu s transfuzijom prepoznat će te po teškim poteškoćama u disanju (respiratorni distres), plavkastoj koži (cijanoza), abnormalno niskoj razini kisika u krvi (hipoksija), sniženom krvnom tlaku (hipotenzija) i povišenoj tjelesnoj temperaturi (vrućica). Simptomi se obično javljaju tijekom ili unutar 6 sati nakon primitka terapije.
  - ➔ Odmah obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako primijetite takve reakcije tijekom infuzije lijeka Privigen. Liječnik će tada odlučiti hoće li smanjiti brzinu infuzije ili u potpunosti prekinuti infuziju.

Krvne pretrage

➔ Prije obavljanja krvnih pretraga obavijestite svog liječnika o uzimanju Privigena.

Nakon primanja Privigena rezultati nekih krvnih pretraga (seroloških testova) mogu biti izmjenjeni kroz određeno vrijeme.

Informacije o sigurnosti s obzirom na infekcije

Privigen se dobiva iz ljudske plazme (to je tekući dio krvi).
Kad se lijekovi dobivaju iz ljudske krvi ili plazme treba poduzeti određene mjere kako bi se spriječio prijenos infekcije na bolesnike. Te mjere uključuju:

- pažljiv odabir donora krvi i plazme kako bi se osiguralo da su osobe rizične za prijenos infekcija isključene,
- testiranje svake donacije i sveukupne prikupljene plazme na prisutnost virusa/infekcije,
- uključivanje koraka u obradi krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse.

Usprkos tim mjerama, kada se primjenjuju lijekovi iz krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To se također odnosi na nepoznate viruse ili novootkrivene i druge tipove infekcije.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornim protiv virusa s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitis B i C te za viruse bez ovojnice kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Imunoglobulini nisu povezani s hepatitisom A ili infekcijama parvovirusom B19 možda i zbog toga jer su protutijela na te infekcije koja se nalaze u ovom lijeka ujedno i zaštitna.

- Preporučuje se bilježenje naziva i broja serije proizvoda pri svakoj primjeni Privigena kako bi se mogle pratili primijenjene serije lijeka.

Drugi lijekovi i Privigen

➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Tijekom liječenja lijekom Privigen potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji povećavaju izlučivanje vode iz tijela (diuretici Henleove petlje). Vaš liječnik će odlučiti trebate li primjenjivati ili nastaviti liječenje diureticima Henleove petlje.

Cjepljenje

➔ Prije cijepljenja, obavijestite svog liječnika o svom liječenju Privigenom.

Nakon primitka Privigena djelotvornost određenih cjepiva može biti umanjena. Umanjena je uglavnom djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva kao što su ona za ospice, zaušnjake, rubeolu i vodene kozice. Takva cijepljenja treba odgoditi za najmanje 3 mjeseca nakon zadnje infuzije Privigena. U slučaju ospica umanjenja djelotvornost može potrajati i do godinu dana. Zato bi vaš liječnik trebao provjeriti učinkovitost cijepljenja protiv ospica.

Trudnoća i dojenje

➔ Obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako ste trudni, namjeravate zatrudnjeti ili dojite. Vaš liječnik će odlučiti možete li uzimati Privigen u vrijeme trudnoće ili dok dojite.

Lijekovi koji sadrže protutijela korišteni su u trudnica i dojilja. Dugoročno iskustvo pokazalo je da se ne očekuju štetni učinci na tijek trudnoće ili na novorođenčad.
Ako primate Privigen dok dojite, protutijela iz ovog lijeka također će se naći u majčinom mlijeku. Na taj način će i Vaše dijete primiti zaštitna protutijela.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolesnici tijekom liječenja lijekom Privigen mogu primijetiti nuspojave poput omaglice ili mučnine koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U tom slučaju ne smijete upravljati vozilima i raditi sa strojevima sve dok ti učinci ne nestanu.

Privigen sadrži prolin

Ne smijte uzimati ovaj lijeka ako patite od hiperprolinemije (pogledajte također dio 2, "Što morate znati prije nego primite Privigen").
➔ Prije liječenja obavijestite svog liječnika.

Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži manje od 2,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 100 ml. To odgovara 0,12% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Privigen

Privigen je namijenjen isključivo za infuziju u venu (intravenska infuzija). Obično će primijeniti Vaš liječnik ili zdravstveni radnik. Liječnik će izračunati točnu dozu za Vas na temelju Vaše tjelesne težine te specifičnih okolnosti navedeni u dijelu 2 "Upozorenja i mjere opreza" te Vašeg odgovora na liječenje. Izračun doze za djecu i mlađe bolesnike ne razlikuje se od onog za odrasle. U početku infuzije primat ćete Privigen malom brzinom. Ako dobro podnosite ovu dozu, Vaš liječnik može postupno povećavati brzinu infuzije.

Ako primite više Privigena nego što ste trebali

Privigen se obično primjenjuje pod liječničkim nadzorom, stoga je vrlo vjerojatno da do predoziranja neće doći. Ako ste, unatoč tome, dobili Privigena više nego što ste trebali, Vaša krv može postati pregusta (hiperviskozna) što može povisiti rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. Vjerojatnost za to je povećana ako spadate u rizičnu skupinu bolesnika, primjerice ako ste stariji ili ako bolujete od bolesti srca ili bubrega. Obavijestite Vašeg liječnika ako imate medicinskih problema.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Moguće nuspojave mogu se smanjiti ili čak i izbjeći primjenom spore infuzije lijeka Privigen. Nuspojave se mogu javiti čak i ako ste prije primali humane imunoglobuline i ako ste ih dobro podnosili.

U rijetkim i izoliranim slučajevima zabilježene su sljedeće nuspojave s pripravcima imunoglobulina:
- teške reakcije preosjetljivosti poput naglog pada krvnog tlaka ili anafilaktičkog šoka (primjerice, možete osjećati ošamućenost, omaglicu, nesvjesticu prilikom ustajanja, hladnoću u šakama ili stopalima, osjećaj abnormalnih srčanih otkucaja ili bolove u prsištu ili zamagljen vid) čak i ako niste imali preosjetljivost kod prethodnih infuzija,

➔ Odmah obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako primijetite takve znakove tijekom infuzije lijeka Privigen. Liječnik će tada odlučiti hoće li smanjiti brzinu infuzije ili u potpunosti prekinuti infuziju.

- formiranje krvnih ugrušaka koji se mogu prenositi kroz cirkulaciju krvi (tromboembolijske reakcije) i mogu uzrokovati npr. srčani udar (primjerice, kada osjetite iznenadnu bol u prsištu ili nedostatak zraka), moždani udar (primjerice kada osjetite iznenadan nastanak mišićne slabosti, gubitak osjeta i/ili ravnoteže, smanjenu budnost ili poteškoće u govoru), krvne ugruške u arterijama pluća (primjerice, kada osjetite bol u prsištu, poteškoće u disanju ili iskašljavate krv), duboku vensku trombozu (primjerice, kada imate crvenilo, osjećate vrućinu, bol, osjetljivost ili oticanje jedne ili obje noge),
- bol u prsištu, nelagoda u prsištu, bolno disanje zbog akutne ozljede pluća povezane s transfuzijom

  ➔ Ako imate jedan od gore navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika. Svaku osobu koja ima te simptome treba odmah prebaciti u bolnicu na odjel za hitne slučajeve radi obrade i liječenja.
- privremeni neinfektivni meningitis (reverzibilni aseptični meningitis),

  ➔ Odmah obavijestite svog liječnika ili zdravstvenog radnika ako primijetite sljedeće simptome: jaka glavobolja, ukočen vrat, pospanost, vrućica, povećana osjetljivost oka na svjetlost (fotofobija), mučnina i povraćanje, nakon primanja intravenskih imunoglobulina. Ovi simptomi mogu upućivati na aseptični meningitis, neinfektivnu upalu zaštitnih ovojnica koje okružuju mozak i leđnu moždinu. Ako Vam se pojavi recidiv (povratak) aseptičnog meningitisa kod intravenskog liječenja imunoglobulinom, liječnik će Vas pitati o pojavi ili pogoršanju simptoma koji mogu upućivati na pogoršanje prema oticanju mozga (edem mozga). Vaš liječnik će odlučiti jesu li potrebne dodatne pretrage i treba li nastaviti s infuzijom lijeka Privigen.
- porast razine kreatinina u krvi,
- proteinurija,
- akutno zatajenje bubrega,
- prolazni pad crvenih krvnih stanica (reverzibilna hemolitička anemija/hemoliza), anemija, leukopenija, anizocitoza (uključujući mikrocitozu)

Nuspojave opažene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su prema opadajućoj učestalosti:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 bolesnika):
Glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju, migrenu, nelagodu u glavi, tenzijsku glavobolju, bol (uključujući bol u leđima), bol u udovima, bol u zglobovima i kostima (artralgija), bol u vratu, bol u licu, vrućica (uključujući zimicu), bolest nalik gripi (uključujući curenje nosa (nazofaringitis), grlobolju (faringolaringealna bol), mjehuriće na sluznici usne šupljine i grla (orofaringealni mjehurići) te stezanje u grlu).

Često (može se javiti u do 1 na 10 bolesnika):
Prolazno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), razgradnja crvenih krvnih stanica (hemoliza, uključujući hemolitičku anemiju)[β], smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija), preosjetljivost, omaglica (uključujući vrtoglavicu), visoki krvni tlak (hipertenzija), navale crvenila (uključujući valunge, hiperemiju), hipotenzija (uključujući sniženi krvni tlak), nedostatak zraka (dispneja, uključujući bol u prsištu, nelagodu u prsištu, bolno disanje), nelagoda u želucu (mučnina) povraćanje, rijetka stolica (dijareja), bol u trbuhu, poremećaji kože (uključujući osip, svrbež (pruritus), koprivnjaču (urtikariju), makopapilarni osip, crvenilo kože (eritema), ljuštenje kože (eksfolijaciju kože)), bol u mišićima (uključujući grčeve i ukočenost), umor, fizička slabost (astenija), slabost u mišićima.
Rutinski laboratorijski testovi mogu obično otkriti promjene funkcije jetre (hiperbilirubinemija) kao i promjene u krvnoj slici (npr. pozitivni (direktni) Coombs-ov test), povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu), povišenu laktat dehidrogenazu u krvi.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 bolesnika):

Prolazni neinfekcijski meningitis (reverzibilni aseptički meningitis), nepravilni oblici crvenih krvnih stanica (mikroskopski nalazi), prisustvo visokog broja trombocita u krvi (trombocitoza), pospanost, drhtanje (tremor), palpitacije (osjećaj lupanja srca), tahikardija (ubrzan rad srca), tromboembolijski događaji, pomanjkanje opskrbe krvlju donjih udova što uzrokuje npr. bol kod hodanja (periferni vaskularni poremećaj), povišeni serumski proteini u mokraći (proteinurija, uključujući povišenu razinu kratinina u krvi), bol na mjestu injekcije (uključujući nelagodu na mjestu infuzije).

U izoliranim slučajevima (iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet) u bolesnika liječenih lijekom Privigen opaženi su: neuobičajeno niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili (smanjen broj neutrofila), anafilaktički šok, bolovi pri disanju uslijed ozljede pluća povezane s transfuzijom i akutno zatajenje bubrega.

[β] Slučajevi hemolitičke anemije nakon završetka kontroliranog kliničkog ispitivanja primijećeni su sa znatno smanjenom učestalošću zbog poboljšanja u procesu proizvodnje lijeka Privigen.

➔ Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili zdravstvenog radnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Molimo pročitajte dio 2 "Što morate znati prije nego primite Privigen" za dodatne pojedinosti o okolnostima koje povećavaju rizik od nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Privigen

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici bočice iza „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- S obzirom da otopina ne sadrži konzervanse, Vaš zdravstveni radnik mora je primijeniti infuzijom odmah nakon otvaranja bočice.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte upotrebljavati lijek ako uočite da je otopina zamućena ili da sadrži čestice koje plutaju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Privigen sadrži

- **Djelatna tvar** je ljudski normalni imunoglobulin (protutijela tipa IgG). Privigen sadrži 100 mg/ml (10%) ljudskih proteina od kojih je barem 98% IgG.
  Približan postotak podrazreda IgG je sljedeći:
  IgG_1 ..... 69 %
  IgG_2 ..... 26 %
  IgG_3 ..... 3 %
  IgG_4 ..... 2 %
  Ovaj lijek sadrži tragove IgA (ne više od 25 mikrograma/ml).
- **Ostali sastojci** (pomoćne tvari) su aminokiselina prolina, voda za injekcije i kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Privigen izgleda i sadržaj pakiranja

Privigen je otopina za infuziju.
Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna do blijedo žute boje.

Veličine pakiranja:
1 bočica (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml ili 40 g/400 ml),
3 bočice (10 g/100 ml ili 20 g/200 ml).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

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

Danmark
CSL Behring ApS
Tlf.: +45 4520 1420

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 619 07584810

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

France

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

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

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

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

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

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

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

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Hrvatska
Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588 297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

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

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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje i način primjene

Preporuke za doziranje sažete su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost ubrizgavanja
Nadomjesno liječenje		
Sindrom primarne imunodeficijencije (PID)	početna doza: 0,4 - 0,8 g/kg TT	
	doza održavanja: 0,2 - 0,8 g/kg TT	svaka 3 do 4 tjedna za postizanje najniže IgG razine od najmanje 6 g/l
Sekundarna imunodeficijencija (kao što je definirano u 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg TT	svaka 3 do 4 tjedna za postizanje najniže IgG razine od najmanje 6 g/l
Imunomodulacija		
Primarna imunotrombocitopenija (ITP)	0,8 - 1 g/kg TT	prvi dan, može se ponoviti još jednom unutar 3 dana
	ili	
	0,4 g/kg TT/dan	tijekom 2 do 5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg TT/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg TT	u jednoj dozi u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (KUDP)*	početna doza: 2 g/kg TT	u podijeljenim dozama kroz 2 - 5 dana
	doza održavanja: 1 g/kg TT	svaka 3 tjedna tijekom 1 - 2 dana
Multifokalna motorička neuropatija (MMN)	početna doza: 2 g/kg TT	preko 2 do 5 uzastopnih dana
	doza održavanja: 1 g/kg TT	svaka 2 do 4 tjedna
	ili	ili
	2 g/kg TT	svakih 4 do 8 tjedana preko 2 do 5 dana

*Doza se temelji na dozi korištenoj u kliničkim ispitivanjima provedenim s lijekom Privigen. Na liječniku je da odluči želi li nastaviti liječenje dulje od 24 tjedna na temelju bolesnikova odgovora i održavanja postignutog odgovora na dulje vrijeme. Doziranje i intervale doziranja će možda trebati prilagoditi individualnom tijeku bolesti.

Način primjene

Za intravensku primjenu.
Ljudski normalni imunoglobulin treba primijeniti intravenskom infuzijom pri početnoj brzini infuzije od 0,3 ml/kg TT po satu tijekom približno 30 minuta. Ako se dobro podnosi, brzinu primjene moguće je postupno povećati na 4,8 ml/kg TT po satu.
U bolesnika s PID koji su podnijeli brzinu infuzije od 4,8 ml/kg TT po satu, brzinu je moguće postupno povećati na maksimalno 7,2 ml/kg TT po satu.
Kad je prije infuzije potrebno razrjeđenje, Privigen se može razrijediti s 5%-tnom otopinom glukoze na konačnu koncentraciju od 50 mg/ml (5%).

Posebne mjere opreza

U slučaju nuspojave treba ili smanjiti brzinu primjene infuzije ili prekinuti infuziju.
Preporučuje se da svaki put kada bolesniku date dozu lijeka Privigen zabilježite naziv lijeka i broj serije kako biste pratili koje serije proizvodnje lijeka koristite kao poveznicu između bolesnika i serije lijeka.

Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s onima navedenim u donjem odlomku.

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe lijek treba dosegnuti sobnu ili tjelesnu temperaturu. Za primjenu lijeka Privigen treba koristiti ventilirane sustave za infuziju. Uvijek probušiti čep na sredini, unutar označenog područja. Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedo žuta. Ne upotrebljavati otopine koje su mutne ili sadrže talog.
Ako se lijek želi razrijediti, potrebno je koristiti 5%-tnu otopinu glukoze. Za dobivanje otopine imunoglobulina od 50 mg/ml (5%), potrebno je razrijediti Privigen 100 mg/ml (10%) s jednakim volumenom otopine glukoze. Tijekom razrjeđivanja lijeka Privigen potrebno je strogo se pridržavati aseptičke tehnike.
Nakon što je bočica otvorena u aseptičkim uvjetima, njezin sadržaj treba iskoristiti odmah. Budući da otopina ne sadrži konzervanse, Privigen treba primijeniti infuzijom što je prije moguće.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.