

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Privigen 100 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cilvēka normālais imūnglobulīns (*Immunoglobulinum humanum normale*) (IVIg)*

Viens ml satur:

Cilvēka normālais imūnglobulīns (*Immunoglobulinum humanum normale*)..... 100 mg
(vismaz 98 % IgG)

Katrs 25 ml šķīduma flakons satur: 2,5 g cilvēka normālo imūnglobulīnu

Katrs 50 ml šķīduma flakons satur: 5 g cilvēka normālo imūnglobulīnu

Katrs 100 ml šķīduma flakons satur: 10 g cilvēka normālo imūnglobulīnu

Katrs 200 ml šķīduma flakons satur: 20 g cilvēka normālo imūnglobulīnu

Katrs 400 ml šķīduma flakons satur: 40 g cilvēka normālo imūnglobulīnu

IgG apakšklašu sadalījums (apt. vērtības):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Maksimālais IgA daudzums ir 25 mikrogrami/ml.

*Izgatavots no asins donoru plazmas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Privigen satur aptuveni 250 mmol/l (diapazons: no 210 līdz 290) L-prolīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs; tas ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens.

Privigen ir izotonisks ar aptuveno osmotisko koncentrāciju 320 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aizstājterapija pieaugušajiem, bērniem un jauniešiem (no 0 līdz 18 gadiem) šādos gadījumos:

- primārie imūndeficīta sindromi (PID) ar pasliktinātu antivielu veidošanos (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- sekundārais imūndeficīts (SID) pacientiem, kuri cieš no smagām vai atkārtotām infekcijām, neefektīvas pretmikrobu terapijas un vai nu pierādīta neveiksmīga iznākuma ar specifiskām antivielām (*proven specific antibody failure*, PSAF)* vai IgG līmeņa serumā <4 g/l.

* PSAF = nespēja sasniegt vismaz divkārtīgu IgG antivielu titra pieaugumu pēc pneimokoku polisaharīdu un polipeptīdu antigēnu vakcīnām.

Imunomodulācija pieaugušajiem, bērniem un jauniešiem (no 0 līdz 18 gadiem) šādos gadījumos:

- primārā imūnā trombocitopēnija (ITP) pacientiem, kuriem pastāv liels asiņošanas risks vai pirms ķirurģiskas iejaukšanās trombocītu skaita korekcijai.
- Gijēna Barē (Guillain Barré) sindroms.
- Kavasaki (Kawasaki) slimība (saistībā ar acetilsalicilskābes lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*). Pieredze attiecībā uz intravenozu imūnglobulīnu lietošanu bērniem ar CIDP ir ierobežota.
- Multifokālā motoriskā neiropātija (MMN).

4.2. Devas un lietošanas veids

Aizstājterapiju drīkst uzsākt un uzraudzīt tāda ārsta klātbūtnē, kuram ir pieredze imūndeficīta ārstēšanā.

Devas

Deva un devu režīms ir atkarīgs no indikācijas.

Aizstājterapijā deva iespējami jāpielāgo individuāli katram pacientam atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas. Tālāk minētie devu režīmi ir norādīti kā vadlīnijas. Pacientiem ar lieko svaru vai samazinātu svaru var būt nepieciešama devas pielāgošana atkarībā no ķermeņa masas.

Aizstājterapija primāro imūndeficīta (PID) sindromu gadījumos

Devu režīmam jābūt tādām, ka IgG zemākajam līmenim (mērīts pirms nākamās infūzijas) ir jāsasniedz vismaz 6 g/l vai jābūt robežās atbilstoši populācijas vecumam. Līdzsvara panākšanai ir nepieciešami trīs līdz seši mēneši pēc zāļu lietošanas uzsākšanas.

Ieteicamā vienreizējā sākuma deva ir 0,4 līdz 0,8 g/kg ķermeņa masas (ĶM), ik pa 3 līdz 4 nedēļām palielinot devu vismaz par 0,2 g/kg ĶM.

Lai sasniegtu zemāko IgG līmeni 6 g/l, mēneša devai jābūt 0,2 līdz 0,8 g/kg ĶM. Pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas dozēšanas intervālam ir jābūt 3 līdz 4 nedēļām.

Zemākie IgG līmeņi ir jāmēra un jāizvērtē saistībā ar infekcijas novērošanas biežumu. Lai samazinātu bakteriālo infekciju biežumu, var būt nepieciešams palielināt devu ar mērķi sasniegt augstāku IgG minimālo līmeni.

Sekundārais imūndeficīts (kā definēts 4.1. apakšpunktā)

Devu režīmam jābūt tādām, ka IgG minimālajam līmenim (mērīts pirms nākamās infūzijas) ir jāsasniedz vismaz 6 g/l vai jābūt robežās atbilstoši populācijas vecumam. Ieteicamā deva ir 0,2 - 0,4 g/kg ĶM katras trīs līdz četras nedēļas.

IgG zemākie līmeņi ir jāmēra un jāizvērtē kombinācijā ar datiem par saslimstību ar infekciju. Lai sasniegtu optimālu aizsardzību pret infekcijām, deva ir jāpielāgo pēc vajadzības. Pacientiem ar ilgstošām infekcijām var būt nepieciešama devas palielināšana, savukārt, ja pacientam ilgstoši nav infekcijas, var apsvērt devas samazināšanu.

Primārā imūnā trombocitopēnija (ITP)

Ir divas alternatīvas ārstēšanas shēmas:

- 0,8 līdz 1 g/kg ĶM 1. dienā; šo devu var atkārtot reizi 3 dienās;
- 0,4 g/kg ĶM dienā, 2 līdz 5 dienas.

Recidīva gadījumā ārstēšanu var atkārtot.

Gijēna Barē (Guillain Barré) sindroms

0,4 g/kg ĶM/dienā, 5 dienu laikā (recidīva gadījumā devu iespējams atkārtot).

Kavasaki (Kawasaki) slimība

2,0 g/kg ĶM kā vienreizēja deva.

Pacientam vienlaicīgi jāsaņem ārstēšana ar acetilsalicilskābi.

*Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija (CIDP)**

Ieteicamā sākuma deva ir 2 g/kg ŪM, izdalot uz 2 līdz 5 secīgām dienām, pēc tam lietojot balstdevu — pa 1 g/kg ŪM 1 līdz 2 secīgās dienās reizi 3 nedēļās.

Ārstēšanas iedarbība jāizvērtē pēc katra ārstēšanas cikla; ja ārstēšanas iedarbība nav novērojama pēc 6 mēnešiem, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ārstēšana ir efektīva, ārstam jāapsver ilgtermiņa ārstēšana, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju un uzturošo atbildes reakciju. Var būt nepieciešama devas un lietošanas intervālu pielāgošana atkarībā no pacienta individuālās slimības gaitas.

Multifokālā motoriskā neiropātija (MMN)

Sākuma deva: 2 g/kg, kas tiek dota 2-5 secīgu dienu laikā.

Balstdeva: 1 g/kg katras 2 līdz 4 nedēļas vai 2 g/kg katras 4 līdz 8 nedēļas.

Ārstēšanas iedarbība ir jāizvērtē pēc katra cikla beigām. Ja pēc 6 mēnešiem ārstēšanas iedarbīgums ir nepietiekošs, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Ja ārstēšana ir efektīva, par ilgtermiņa ārstēšanu izlemj ārsts pēc saviem ieskatiem, ņemot vērā pacienta atbildes reakciju. Devu un tās intervālu var būt nepieciešams pielāgot atbilstoši individuālai slimības norisei.

Dozēšanas ieteikumi ir apkopoti tālāk apskatāmā tabulā:

Indikācija	Deva	Injicēšanas biežums
Aizstājterapija		
Primārie imūndeficīta sindromi (PID)	Sākuma deva: 0,4 - 0,8 g/kg ŪM Balstdeva: 0,2 - 0,8 g/kg ŪM 0,2 - 0,4 g/kg ŪM	ik pēc 3 līdz 4 nedēļām, lai sasniegtu IgG zemāko līmeni vismaz 6 g/l
Sekundārais imūndeficīts (kā definēts 4.1. apakšpunktā)		ik pēc 3 līdz 4 nedēļām, lai sasniegtu IgG minimālo līmeni vismaz 6 g/l
Imūnmodulācija		
Primārā imūnā trombocitopēnija (ITP)	0,8 - 1 g/kg ŪM vai 0,4 g/kg ŪM 0,4 g/kg ŪM dienā	1. dienā; iespējams atkārtot reizi 3 dienās 2 līdz 5 dienas
Gijēna Barē (Guillain Barré) sindroms	1 2 g/kg ŪM	5 dienas
Kawasaki (Kawasaki) slimība	Sākuma deva: 2 g/kg ŪM Balstdeva: 1 g/kg ŪM	viena deva kopā ar acetilsalicilskābi sadalītās devās 2 - 5 dienas
Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija (CIDP)*	Sākuma deva: 2 g/kg ŪM Balstdeva: 1 g/kg ŪM vai 2 g/kg ŪM	ik pēc 3 nedēļām 1–2 dienas 2 līdz 5 secīgu dienu laikā
Multifokālā motoriskā neuropātija (MMN)		katras 2 līdz 4 nedēļas vai katras 4 līdz 8 nedēļas 2 līdz 5 dienu laikā

*Deva ir balstīta uz Privigen klīniskajos pētījumos izmantoto devu. Ārstēšanas ilgums, kas pārsniedz 25 nedēļas, ir atkarīgs no ārsta ieskatiem, pamatojoties uz pacienta atbildes reakciju un uzturēšanas reakciju ilgtermiņā. Devas noteikšana un intervāli varētu būt jāpielāgo atbilstoši individuālai slimības gaitai.

Pediatriskā populācija

Devas bērniem un jauniešiem (no 0 līdz 18 gadiem) neatšķiras no pieaugušajiem paredzētajām devām, jo katras indikācijas gadījumā deva tiek aprēķināta pēc ķermeņa masas un pielāgota iepriekš minēto stāvokļu klīniskajam iznākamam.

Aknu darbības traucējumi

Nav pierādījumu, ka būtu nepieciešama devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana, ja vien tā nav klīniski pamatota, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama devas pielāgošana, ja vien tā nav klīniski pamatota, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Privigen jāievada intravenozi ar sākotnējo infūzijas ātrumu 0,3 ml/kg ŅM/stundā aptuveni 30 minūšu laikā. Ja panesamība ir laba (skatīt 4.4. apakšpunktu), infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt līdz 4,8 ml/kg ŅM/stundā.

PID pacientiem, kuri panesa infūzijas ātrumu 4,8 ml/kg ŅM/stundā, ātrumu var turpmāk pakāpeniski palielināt līdz maksimālajam ātrumam 7,2 ml/kg ŅM/stundā.

Ja pirms infūzijas Privigen vēlaties atšķaidīt, to var darīt ar 5% glikozes šķīdumu, lai gala koncentrācija būtu 50 mg/ml (5%). Norādījumus skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (cilvēka imūnglobulīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar selektīvu IgA deficītu, kam attīstās antivielas pret IgA, jo lietojot IgA saturošus līdzekļus, var rasties anafilakse. Pacienti ar I vai II tipa hiperprolīnēmiju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Dažas nelabvēlīgas reakcijas uz zāļu iedarbību ir saistītas ar infūzijas ātrumu. Ieteicams uzmanīgi ievērot infūzijas ātrumus, kas norādīti 4.2. apakšpunktā. Infūzijas laikā pacienti ir uzmanīgi jānovēro un jāseko tam, vai nerodas kādi simptomi.

Šādos gadījumos nelabvēlīgas reakcijas var parādīties visbiežāk:

- ātras infūzijas gadījumā,
- pacientiem ar hipoagammaglobulinēmiju vai agammaglobulinēmiju, ar vai bez IgA deficīta,
- pacientiem, kas saņem cilvēka normālo imūnglobulīnu pirmo reizi, kā arī retos gadījumos, kad cilvēka normālā imūnglobulīna preparāts tiek mainīts, vai, ja ir bijis ilgstošs intervāls starp pašreizējo un pēdējo infūziju.

No potenciālām komplikācijām var izvairīties, pārliedzinoties, ka:

- pacientiem nav paaugstināta jutība pret cilvēka normālo imūnglobulīnu, sākumā veicot infūziju lēnām (0,3 ml/kg ķermeņa masas/stundā),
- pacienti tiek uzraudzīti visu infūzijas laiku, lai konstatētu jebkura simptoma rašanos. Sevišķi pacienti, kam agrāk nav lietots cilvēka normālais imūnglobulīns, kā arī pacienti, kam tika lietots alternatīvs cilvēka normālā IVIg preparāts, un pacienti, kuriem bijis ilgstošs intervāls starp pašreizējo un iepriekšējo infūziju, ir jāuzrauga pirmās infūzijas laikā un pirmās stundas laikā pēc tās, lai noteiktu potenciālu nelabvēlīgo reakciju pazīmes. Visi pārējie pacienti jāuzrauga vismaz 20 minūtes pēc infūzijas.

Nevēlamas blakusparādības gadījumā ir jāsamazina infūzijas ievadīšanas ātrums vai jāpārtrauc

infūzija. Nepieciešamā ārstēšana ir atkarīga no nevēlamās blakusparādības veida un smaguma.

Lai veiktu IVIg ievadīšanu, visiem pacientiem ir jāizpilda šie nosacījumi:

- adekvāta hidratācija pirms IVIg infūzijas uzsākšanas
- urīna daudzuma izdales uzraudzība
- kreatinīna līmeņa serumā uzraudzība
- jāizvairās no „cīlpas” diurētisko līdzekļu vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu un kuriem nepieciešama Privigen atšķaidīšana līdz mazākai koncentrācijai, jāņem vērā, ka ieteicamā šķīdinātāja sastāvā ir glikoze.

Paaugstināta jutība

Īstas paaugstinātas jutības reakcijas ir reti sastopamas. Tās var būt pacientiem ar antivielām pret IgA.

IVIg nav indicēts pacientiem ar selektīvu IgA deficītu, kad IgA deficīts ir tikai vienīgais iemesls.

Retos gadījumos cilvēka normālais imūnglobulīns var izraisīt asinsspiediena kritumu ar anafilaktisko reakciju arī pacientiem, kuri ir labi panesuši iepriekšējo ārstēšanu ar cilvēka normālo imūnglobulīnu.

Šoka gadījumā ir jāuzsāk šoka standarta medicīniskā ārstēšana.

Hemolītiskā anēmija

IVIg var saturēt asinsgrupu antivielas, kas var darboties kā hemolizīni un inducēt sarkano asins ķermenīšu pārklāšanos ar imūnglobulīnu *in vivo*, izraisot pozitīvu tiešo antiglobulīna (Kumbsa) testu un retos gadījumos veicinot hemolīzi. Pēc IVIg terapijas var attīstīties hemolītiskā anēmija pastiprinātās sarkano asins ķermenīšu sekvestrācijas dēļ. Privigen ražošanas procesā ir ietverta imūnafinitātes hromatogrāfija (IAC), kas īpaši samazina A un B asins grupas antivielas (izoaglutinīnus A un B). Klīniskie dati par Privigen, kura ražošanas procesā ietverts IAC, liecina par statistiski nozīmīgu hemolītiskās anēmijas samazināšanos (skatīt 4.8., 5. apakšpunktu).

Novēroti atsevišķi ar hemolīzi saistīti nieru disfunkcijas/nieru mazspējas vai diseminētas intravaskulāras koagulācijas un nāves gadījumi.

Tālāk minētie riska faktori saistīti ar hemolīzes attīstību: lielas devas, ievadītas vienā reizē vai sadalītas pa vairākām dienām; ne-0 asins grupa; un pastāvošs iekaisuma stāvoklis. Tā kā bieži ziņots par šādiem notikumiem pacientiem ar ne-0 asins grupu, kuri saņem lielas devas ne-PID indikācijām, ieteicama pastiprināta uzraudzība. Reti ziņots par hemolīzi pacientiem, kuri saņēmuši PID aizstājterapiju.

IVIg recipienti jānovēro, vai neparādās hemolīzes klīniskās pazīmes un simptomi. Ja IVIg infūzijas laikā vai pēc tās parādās hemolīzes pazīmes un/vai simptomi, ārstējošajam ārstam jāapsver IVIg terapijas pārtraukšana (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Aseptiska meningīta sindroms (AMS)

Saistībā ar ārstēšanu ar IVIg ir novērots aseptiska meningīta sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis sindroms parasti sākas dažu stundu līdz 2 dienu laikā pēc ārstēšanas ar IVIg. Simptomi var būt stipras galvassāpes, spranda stīvums, miegainība, drudzis, fotofobija, slikta dūša un vemšana. Cerebrospinālā šķidruma pleocitozes pētījumi bieži ir pozitīvi, uzrādot līdz pat vairākiem tūkstošiem šūnu mm³, galvenokārt no granulocītu rindas šūnām, un paaugstinātu proteīna līmeni līdz pat vairākiem simtiem mg/dl.

AMS biežāk var rasties saistībā ar ārstēšanu ar IVIg lielās devās (2 g/kg ŪM) un/vai ātru infūziju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir šādas pazīmes un simptomi, jāveic rūpīga neiroloģiska izmeklēšana, ieskaitot CSF pētījumus, lai izslēgtu citus meningīta cēloņus.

Ārstēšanas ar IVIg pārtraukšanas rezultātā pēc dažām dienām radās AMS remisija bez sekām.

Pacienti, kuriem saistībā ar IVIg terapiju atkārtojas AMS, jānovēro, vai viņiem nerodas vai nepastiprinās simptomi, kas var progresēt līdz smadzeņu tūskai (cerebrālai tūskai). Smadzeņu tūska (cerebrāla tūska) rada letāla iznākuma risku.

Trombembolija

Pastāv klīniski pierādījumi saistībai starp IVIg ievadīšanu un tromboemboliskiem gadījumiem, piemēram, miokarda infarktu, cerebrovaskulāro notikumu (tostarp insultu), plaušu emboliju un dziļo vēnu trombozi, un tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar relatīvu asins viskozitātes palielināšanos liela imūnglobulīnu daudzuma ieplūšanas rezultātā riska grupas pacientiem. Izrakstot un ievadot IVIg pacientiem ar lieko svaru, kā arī pacientiem ar trombozes riska faktoriem (piemēram, pacientiem lielā vecumā, pacientiem, kuriem ir hipertensija, cukura diabēts, asinsvadu slimība vai trombozes epizodes anamnēzē, kā arī pacientiem ar iegūtiem vai iedzimtiem trombofiliskiem traucējumiem, pacientiem ar ilgstošiem imobilizācijas periodiem, pacientiem ar smagu hipovolēmiju, kā arī pacientiem ar slimībām, kas palielina asins viskozitāti), jāievēro piesardzības pasākumi.

Pacientiem ar trombembolisku nevēlamu blakusparādību risku IVIg preparāti ir jāievada ar minimālo infūzijas ātrumu un piemērotu devu pamatojoties uz klīnisko novērtējumu.

Akūta nieru mazspēja

Pacientiem, kuriem tiek veikta IVIg terapija, ir novēroti akūtas nieru mazspējas gadījumi. Vairumā gadījumu ir identificēti riska faktori, piemēram, jau esoša nieru mazspēja, cukura diabēts, hipovolēmija, liekais svars, paralēli tiek lietotas nefrotoksiskas zāles vai vecums pārsniedz 65 gadus.

Nieru parametri jānovērtē pirms IVIg infūzijas un atkārtoti, ievērojot atbilstošu intervālu, it īpaši pacientiem, kuriem tiek uzskatīts, ka akūtas nieru mazspējas attīstības risks ir potenciāli paaugstināts.

Nieru darbības traucējumu gadījumā jāapsver IVIg lietošanas pārtraukšana. Lai gan šie nieru disfunkcijas un akūtās nieru mazspējas gadījumi tiek saistīti ar daudzu reģistrētu IVIg zāļu lietošanu, kas satur tādas palīgvielas kā saharozi, glikozi un maltozi, tomēr lielākā daļa šo ziņojumu attiecas uz saharozi kā stabilizatoru saturošiem preparātiem. Riska grupas pacientiem jāapsver IVIg produktu, kas nesatur saharozi, lietošana. Privigen nesatur saharozi, maltozi un glikozi.

Pacientiem, kas ietilpst akūtās nieru mazspējas riska grupā, IVIg produktus vajadzētu ievadīt minimālajā iespējamā ātrumā un devā, ņemot vērā klīnisko novērtējumu.

Ar transfūziju saistīts akūts plaušu bojājums (*transfusion-related acute lung injury* - TRALI)

Pacientiem, kuri saņem IVIg, ir daži ziņojumi par akūtu nekardiogēnu plaušu tūsku [*Transfusion-Related Acute Lung Injury* - TRALI]. TRALI raksturīga smaga hipoksija, aizdusa, tahipnoja, cianoze, drudzis un hipotensija. TRALI simptomi parasti attīstās pārliešanas laikā vai 6 stundu laikā pēc transfūzijas, bieži vien 1-2 stundu laikā. Tādēļ IVIg saņēmēji ir jāuzrauga un IVIg infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ja rodas nevēlamas plaušu blakusparādības. TRALI ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis, kam nepieciešama tūlītēja ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā.

Mijiedarbība ar seroloģiskiem izmeklējumiem

Pēc imūnglobulīna infūzijas īslaicīgs dažādu pasīvi ievadīto antivielu pieaugums pacienta asinīs var uzrādīt kļūdaini pozitīvus rezultātus seroloģiskā izmeklēšanā.

Pasīva antivielu pārnese uz eritrocītu antigēniem, piemēram, A, B, D, var ietekmēt dažus seroloģiskos izmeklējumus saistībā ar eritrocītu antivielām, piemēram, tiešo antiglobulīna testu (DAT, tiešo Kumbsa testu).

Infekciju pārnēsātāji

Privigen ir izgatavots no cilvēka plazmas. Standarta piesardzības pasākumi, lai novērstu infekcijas, kas rodas, lietojot no cilvēka asins vai plazmas pagatavotus medikamentus, iekļauj donoru atlasi, individuāli nodoto asiņu un plazmas fonda pārbaudi, lai noteiktu specifiskus infekcijas marķierus, kā arī efektīvus ražošanas soļus vīrusu deaktivizācijai/likvidēšanai. Neskatoties uz šiem drošuma pasākumiem, kad tiek ievadīti no cilvēka asins vai plazmas pagatavoti preparāti, nevar pilnīgi izslēgt

infekciju ierosinātāju pārnesšanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai topošajiem vīrusiem un citiem patogēniem.

Ievērotie piesardzības pasākumi tiek uzskatīti par efektīviem pret apvalkotiem vīrusiem, piemēram, pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), B hepatīta vīrusu (HBV) un C hepatīta vīrusu (HCV), kā arī pret neapvalkotiem vīrusiem, piemēram, pret A hepatīta vīrusu (HAV) un parvovīrusu B19.

Klīniskā pieredze ir pārliecinoši pierādījusi A hepatīta vīrusa un parvovīrusa B19 nepārnesanu ar imūnglobulīniem, un tiek arī uzskatīts, ka antivielu klātbūtne paaugstina drošumu pret vīrusiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk kā 2,3 mg nātrija 100 ml, kas ir līdzvērtīgi 0,12% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija

Lai gan pieejamie dati ir ierobežoti, ir paredzams, ka šie paši brīdinājumi, piesardzības pasākumi un riska faktori attiecas arī uz pediatrisko populāciju. Pēcreģistrācijas ziņojumos ir konstatēts, ka IVIG lielas devas indikācijas bērniem, īpaši ar Kavasaki slimību, ir saistītas ar paaugstinātu ziņojumu skaitu par hemolītiskām reakcijām, salīdzinot ar citām IVIG indikācijām bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dzīvās novājinātās vīrusu vakcīnas

Imūnglobulīna ievadīšana var uz vismaz 6 nedēļu un līdz pat 3 mēnešu periodam pasliktināt dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnu efektivitāti, piemēram, pret masalām, masaliņām, cūciņām un vējbakām. Pēc šo zāļu ievadīšanas jāpaiet 3 mēnešiem pirms vakcinācijas ar dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnām. Masalu gadījumā vakcinācijas efektivitāte var būt pavājināta līdz pat 1 gadam. Tādēļ pacientiem, kas saņem masalu vakcīnu, nepieciešams pārbaudīt antivielu stāvokli.

Cilpas diurētiķi

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar cilpas diurētiķiem.

Pediatriskā populācija

Lai gan pieejamie dati ir ierobežoti, ir paredzams, ka tās pašas mijiedarbības varētu novērot arī pediatriskai populācijai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Šo zāļu izmantošanas drošums grūtniecības laikā nav noteikts kontrolētos klīniskos pētījumos, tādēļ grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, tās jālieto piesardzīgi. Novērots, ka IVIg preparāti šķērso placentu, jo īpaši trešajā trimestrī. Klīniskā pieredze ar imūnglobulīnu liecina, ka nav paredzama nelabvēlīga ietekme uz grūtniecības gaitu vai augli, vai jaundzimušo. Eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embriju un augļa attīstību pēc palīgvielas L-prolīna lietošanas.

Barošana ar krūti

Imūnglobulīni izdalās pienā un var veicināt jaundzimušā aizsardzību no patogēniem, kas iekļūst caur gļotādu.

Fertilitāte

Klīniskā pieredze ar imūnglobulīniem liek domāt, ka nav sagaidāma kaitīga ietekme uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Privigen nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piem., izraisot reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā rodas nelabvēlīgas reakcijas, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ir jānogaida, līdz tās izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apraksts

Reizēm saistībā ar cilvēka imūnglobulīna intravenozu ievadīšanu var rasties nelabvēlīgas blakusparādības, piemēram, drebuļi, galvassāpes, reibonis, drudzis, vemšana, alerģiska reakcija, nelabums, locītavu sāpes, zems asinsspiediens un vidēji izteiktas sāpes muguras lejasdaļā.

Retos gadījumos cilvēka normālais imūnglobulīns var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos, atsevišķos gadījumos – anafilaktisko šoku, pat ja pacientam iepriekšējās ievadīšanas reizēs netika novērota paaugstināta jutība.

Lietojot cilvēka normālo imūnglobulīnu ir novēroti atgriezeniski aseptiska meningīta gadījumi un reti pārejošu ādas reakciju gadījumi (tostarp ādas sarkanā vilkēde – biežums nav zināmi).

Pacienti novērotas atgriezeniskas hemolītiskās reakcijas, īpaši pacientiem ar A,B un AB asinsgrupām, kas saņem imūnmodulējošu terapiju. Retos gadījumos pēc IVIg, ieskaitot Privigen, lietošanas lielās devās var attīstīties hemolītiskā anēmija, kuras gadījumā nepieciešams veikt transfūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir novērota kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un/vai akūta nieru mazspēja.

Ļoti reti: ar transfūziju saistīts akūts plaušu bojājums (TRALI) un tromboemboliskas reakcijas, piemēram, miokarda infarkts, insults, plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze.

Nevēlamās blakusparādības tabulas veidā

Tika veikti septiņi klīniskie pētījumi ar Privigen, kuros iekļāva pacientus ar PID, ITP un CIDP. Galvenajā PID pētījumā piedalījās un tika ārstēti ar Privigen 80 pacienti. No tiem 72 pabeidza 12 mēnešu ārstēšanas kursu. PID pētījuma pagarinājumā piedalījās un ar Privigen tika ārstēti 55 pacienti. Citā klīniskā pētījumā tika iekļauti 11 PID pacienti Japānā, divi ITP pētījumi tika veikti ar 57 pacientiem katrā. Divi CIDP pētījumi tika veikti attiecīgi 28 un 207 pacientiem.

Visbiežāk sastopamās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP), kas tika novērotas septiņos klīniskajos pētījumos, bija viegli vai mēreni izteiktas.

Tālāk tabulā redzams pārskats par novērotajām NBP septiņos klīniskajos pētījumos, kas kategorizētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu orgānu klasei (OSK), izvēlētajam terminam (IT) un biežumam. Biežums tika novērtēts, izmantojot šādus kritērijus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Spontāni ziņotām pēcreģistrācijas NBP, ziņošanas biežums ir klasificēts kā „nav zināms”. Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazināšanās secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums pēc pacientu skaita	Biežums pēc infūziju skaita
Infekcijas un infestācijas	Aseptisks meningīts	Retāk	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija, hemolīze (ieskaitot hemolītisko anēmiju), leikopēnija	Bieži	Retāk

	Anizocitoze (ieskaitot mikrocirozi)	Retāk	Retāk
	Trombocitoze		Reti
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Nav zināms	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži	Retāk
	Anafilaktiskais šoks	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes (ieskaitot sinusa galvassāpes, migrēnu, diskomforta sajūtu galvā, tensijas galvassāpes)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Reibonis (ieskaitot vertigo)	Bieži	Retāk
	Miegainība	Retāk	Retāk
	Trīce		Reti
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves, tahikardija	Retāk	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija, piesarkums (ieskaitot karstuma viļņus, hiperēmiju)	Bieži	Retāk
	Hipotensija		Reti
	Trombemboliski notikumi, vaskulīts (ieskaitot perifēro asinsvadu traucējumus)	Retāk	
	Ar transfūziju saistīts akūts plaušu bojājums	Nav zināms	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Aizdusa (ieskaitot sāpes krūtīs, diskomforta sajūtu krūtīs, sāpes elpošanas laikā)	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana, caureja	Bieži	Bieži
	Sāpes vēderā		Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Hiperbilirubinēmija	Bieži	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ādas bojājumi (ieskaitot izsitumus, niezi, nātreni, makulopapulozus izsitumus, eritēmu, ādas lobīšanos)	Bieži	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija (ieskaitot muskuļu spazmas, muskuļu un skeleta stīvumu, muskuļu un skeleta sāpes)	Bieži	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteīnūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Retāk	Reti
	Akūta nieru mazspēja	Nav zināms	Nav zināms
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Sāpes (ieskaitot sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs, artralģiju, sāpes kaklā, sāpes sejas apvidū), pireksija (ieskaitot drebuļus), gripai līdzīga slimība (ieskaitot nazofaringītu, faringolaringeālas sāpes, orofaringeālus pūslīšus, diskomforta sajūtu kaklā)	Ļoti bieži	Bieži
	Nespēks	Bieži	Bieži
	Astēnija (ieskaitot muskuļu vājumu)		Retāk

	Sāpes injekcijas vietā (ieskaitot diskomfortu infūzijas vietā)	Retāk	Reti
Izmeklējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis (ieskaitot samazinātu eritrocītu skaitu, samazinātu hematokrītu), pozitīvs (tiešais) Kumbasa tests, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs.	Bieži	Retāk

^β Biežumu aprēķina, pamatojoties uz pētījumiem, kas pabeigti pirms imūnafinitātes hromatogrāfijas izoaglutinīna reducēšanas (IAC) posma Privigen ražošanā. Pēcregistrācijas drošuma pētījumā (*Post-Authorization Safety Study* - PASS): “Privigen lietošana un hemolītiskā anēmija pieaugušajiem un bērniem un Privigen drošuma profils bērniem ar CIDP – novērošanas, uz stacionāra datiem balstīts kohortas pētījums ASV”, novērtējot datus par 7759 pacientiem, kuri saņēma Privigen, identificējot 4 hemolītiskās anēmijas gadījumus pēc IAC, salīdzinot ar 9 439 pacientiem, kuri saņēmuši Privigen, identificējot 47 hemolītiskās anēmijas gadījumus pirms IAC (sākmstāvoklis), tika pierādīts, ka iespējamās hemolītiskās anēmijas kopējais rādītājs samazinājās par 89%, balstoties uz sastopamības biežuma koeficientu 0,11, kas pielāgots stacionārai/ambulatorai situācijai, vecumam, dzimumam, Privigen devai un indikācijai Privigen lietošanai (vienpusēja p vērtība <0,01). Iespējamie hemolītiskās anēmijas gadījumi tika definēti, izmantojot Starptautiskās slimību klasifikācijas (*International Classification of Disease* -ICD) -9 vai ICD-10 pacienta izrakstīšanas no stacionāra kodu, kas specifisks hemolītiskajai anēmijai. Iespējamie hemolītiskās anēmijas gadījumi bija nenoteikta transfūzijas reakcija, kas identificēta, izmantojot ICD-9 vai ICD-10 pacienta izrakstīšanas no stacionāra kodus vai pārskatot pacienta medicīniskos ierakstus iestādoties stacionārā īslaicīgā saistībā ar haptoglobīnu, tiešu antiglobulīna testu vai netiešu antiglobulīnu, kas veikts saslimšanas ar hemolītisko anēmiju laikā.

Informāciju par drošumu attiecībā uz infekciju pārnēsātājiem un papildu informāciju par riska faktoriem skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pediatrikā populācija

Privigen klīniskajos pētījumos ar pediatrikiem pacientiem nebija atšķirības starp bērniem un pieaugušajiem blakusparādību biežumā, veidā un smagumā. Pēcregistrācijas ziņojumos ir konstatēts, ka hemolīzes gadījumu proporcija, ņemot vērā visu gadījumu ziņojumus, bērniem ir nedaudz lielāka nekā pieaugušajiem. Papildu informāciju par riska faktoriem un novērošanas ieteikumiem skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt šķidrumu pārslodzi un hiperviskozitāti, jo īpaši riska grupā ietilpstošajiem pacientiem, tai skaitā gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnserumi un imūnglobulīni: imūnglobulīni, normālais, cilvēka, intravaskulārai ievadīšanai, ATĶ kods: J06BA02.

Cilvēka normālais imūnglobulīns satur, galvenokārt, imūnglobulīnu G (IgG) ar plašu antivielu spektru pret infekciju ierosinātājiem.

Cilvēka normālais imūnglobulīns satur IgG antivielas, kas ir klātesošas normālā populācijā. Parasti tas tiek pagatavots no plazmas, kas apkopota no ne mazāk kā 1000 donoriem. Imūnglobulīna G apakšklašu sadalījums tajā ir cieši proporcionāls natīvajai cilvēka plazmai. Šī medicīniskā produkta adekvātas devas var paaugstināt patalogiski zemu imūnglobulīna G līmeni līdz normālam un tādēļ palīdzēt pret infekcijām.

Darbības mehānisms citu indikāciju gadījumā, nevis aizstājterapijā, nav pilnībā noskaidrots, taču tas iekļauj imūnmodulācijas efektus.

Privigen drošums un iedarbība tika novērtēta 7 prospektīvos atklātos vienas grupas daudzcentru pētījumos Eiropā (ITP, PID un CIDP pētījumos), Japānā (PID un CIDP pētījumos), kā arī ASV (PID un CIDP pētījumos).

Papildu drošuma dati tika apkopoti pēcreģistrācijas drošuma pētījumā (PASS), novērošanas daudzcentru pētījumā pacientiem ar dažādiem imunoloģiskiem stāvokļiem, kas tika veikts ASV.

PID

Galvenajā PID pētījumā piedalījās kopā 80 pacienti, vecumā no 3 līdz 69 gadiem. 19 bērnus (no 3 līdz 11 gadiem), 12 pusaudžus (no 12 līdz 16 gadiem) un 49 pieaugušos ārstēja ar Privigen 12 mēnešus. Tika ievadītas 1038 infūzijas, 272 (16 pacientiem) 3 nedēļu plānā un 766 (64 pacientiem) 4 nedēļu plānā. Vidējās devas, kuras ievadīja 3 nedēļu un 4 nedēļu terapijas plānos bija gandrīz identiskas (428,3 salīdzinājumā ar 440,6 mg IgG/ kg/ĶM).

PID pētījumā pagarinājumā piedalījās 55 pacienti, vecumā no 4 līdz 81 gadiem. 13 bērnus (no 3 līdz 11 gadiem), 8 pusaudžus (no 12 līdz 15 gadiem) un 34 pieaugušos ārstēja ar Privigen 29 mēnešus. Tika ievadītas 771 infūzijas un vidējā ievadītā deva bija 492,3 mg IgG/kg ĶM.

ITP

Galvenajā ITP pētījumā piedalījās kopā 57 pacienti, vecumā no 15 līdz 69 gadiem, kas tika ārstēti ar 2 Privigen infūzijām, 114 infūzijām kopā. Visiem pacientiem stingri ievēroja plānoto devu 1 g/kg ķermeņa masas katrā infūzijā (vidēji 2 g IgG/kg ĶM).

Otrā ITP pētījumā 57 pacienti ar ITP (sākotnējais trombocītu skaits $\leq 30 \times 10^9/l$) vecumā no 18 līdz 65 gadiem lietoja Privigen 1 g/kg ĶM. Pētījuma 3. dienā pacienti varēja saņemt otru devu - 1 g/kg ĶM, turklāt pacientiem ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$ pētījuma 3. dienā otra deva bija obligāti nepieciešama. Kopumā 42 pacientiem (74 %) trombocītu skaits vismaz vienu reizi pieauga līdz $\geq 50 \times 10^9/l$ 6 dienu laikā pēc pirmās infūzijas, kas atbilda sagaidāmajam diapazonam. Otra zāļu deva pacientiem ar trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$ pēc pirmās devas nodrošināja nozīmīgu papildu priekšrocību attiecībā uz lielāku un ilgstošāku trombocītu skaita pieaugumu salīdzinājumā ar vienreiz lietotu devu. No pacientiem, kuriem trombocītu skaits pēc pirmās devas bija $< 50 \times 10^9/l$, 30% novēroja trombocītu skaita pieaugumu $\geq 50 \times 10^9/l$ pēc obligātās otrās zāļu devas.

CIDP

Pirmajā CIDP pētījumā, prospektīvā atklātā daudzcentru pētījumā (*Privigen impact on mobility and autonomy*, PRIMA pētījums), 28 pacienti (13 pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši IVIG, un 15 pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši IVIG) tika ārstēti ar Privigen, lietojot piesātinošo devu 2 g/kg ĶM 2–5 dienas, kam sekoja 6 balstdevas 1 g/kg ĶM 1–2 dienas ik pēc trīs nedēļām. Pirms Privigen lietošanas sākuma iepriekš ārstētajiem pacientiem pārtrauca IVIG terapiju, līdz apstiprinātam pasliktinājumam. Pēc koriģētās 10 punktu INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* - iekaisīgas neiropātijas cēlonis un ārstēšana) skalas klīniski būtisks uzlabojums vismaz par 1 punktu laikā no pētījuma sākuma līdz 25. nedēļai bija vērojams 17 no 28 pacientiem. INCAT atbildes reakcija bija vērojama 60,7 % (95 % ticamības intervāls [42,41; 76,4]) pacientu. 9 pacientiem

novēroja atbildes reakciju pēc sākotnējās indukcijas devas saņemšanas līdz 4. nedēļai, un 16 pacientiem novēroja atbildes reakciju 10. nedēļā.

Muskuļu spēks, kas tika noteikts pēc MRC (Medicīnisko pētījumu padome) rādītāja, visiem pacientiem uzlabojās par 6,9 punktiem (95 % ticamības intervāls [4,11; 9,75]); iepriekš ārstētu pacientu rezultāts uzlabojās par 6,1 punktu (95 % ticamības intervāls [2,72; 9,44]), un neārstētu pacientu rezultāts uzlabojās par 7,7 punktiem (95 % ticamības intervāls [2,89; 12,44]). MRC reaģējošo pacientu īpatsvars, pieaugot vismaz par 3 punktiem, bija 84,8 %, kas bija līdzīgs iepriekš ārstētiem (81,5 % [58,95; 100,00]) un neārstētiem (86,7 % [69,46; 100,00]) pacientiem.

Pacientiem, kas noteikti kā nereaģējoši uz INCAT, muskuļu spēks uzlabojās par 5,5 punktiem (95 % ticamības intervāls [0,6; 10,2]), salīdzinājumā ar INCAT reaģējošiem pacientiem (7,4 punkti (95 % ticamības intervāls [4,0; 11,7])).

Otrajā prospektīvā, daudzcentru, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā (*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*, PATH pētījums) 207 pacienti ar CIDP saņēma ārstēšanu ar Privigen pētījuma pirmsrandomizācijas fāzē. Visi pacienti, kuri iepriekš vismaz 8 nedēļas bija saņēmuši ārstēšanu ar IVIg un kuriem bija konstatēta atkarība no IVIg, kas apstiprināta ar klīnisku pasliktināšanos IVIg pārtraukšanas fāzes laikā līdz 12 nedēļām, saņēma Privigen piesātinošo devu 2 g/kg K_M, kam sekoja līdz 4 Privigen balstdevas 1 g/kg K_M ik pēc trīs nedēļām līdz 13 nedēļām ilgi. Pēc klīniskās pasliktināšanās IVIg lietošanas pārtraukšanas laikā CIDP klīniskās uzlabošanās primārais kritērijs bija koriģētās INCAT skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 1 punktu. CIDP uzlabošanās papildu kritēriji bija R-ODS skalas (*Rasch-built Overall Disability Scale* – Raša vispārējās invaliditātes skala) punktu skaita pieaugums par ≥ 4 punktiem, satvēriena vidējā stipruma pieaugums par ≥ 8 kPa vai MRC punktu skaita summas pieaugums par ≥ 3 punktiem. Kopumā 91 % pacientu (188 pacientiem) līdz 13. nedēļai konstatēja vismaz vienu iepriekš minētā kritērija uzlabošanos.

Atbilstoši koriģētās INCAT skalas punktu skaitam reaģējošo pacientu īpatsvars līdz 13. nedēļai bija 72,9 % (151/207 pacientiem), un 149 pacienti uz ārstēšanu reaģēja jau līdz 10. nedēļai. Kopumā 43 no 207 pacientiem sasniedza labāku CIDP stāvokli atbilstoši koriģētās INCAT skalas punktu skaitam salīdzinājumā ar CIDP stāvokli pētījuma sākumā.

Vidējais uzlabojums ārstēšanas perioda beigās salīdzinājumā ar atsauces vizīti bija 1,4 punkti PRIMA pētījumā (1,8 punkti pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši IVIg) un 1,2 punkti PATH pētījumā.

PRIMA pētījumā reaģējošo pacientu proporcija atbilstoši Medicīnisko pētījumu padomes (*Medical Research Council - MRC*) kopējam punktu skaitam (definēts kā punktu skaita pieaugums par ≥ 3 punktiem) bija 85 % (87 % grupā, kas iepriekš nebija saņēmusi IVIg, un 82 % grupā, kas iepriekš bija saņēmusi IVIg) un 57 % PATH pētījumā. Kopējā laika mediāna līdz pirmajai MRC kopējā punktu skaita atbildes reakcijai PRIMA pētījumā bija 6 nedēļas (6 nedēļas grupā, kas iepriekš nebija saņēmusi IVIg, un 3 nedēļas grupā, kas iepriekš bija saņēmusi IVIg) un 9,3 nedēļas PATH pētījumā. MRC kopējais punktu skaits PRIMA pētījumā uzlabojās par 6,9 punktiem (7,7 punktiem grupā, kas iepriekš nebija saņēmusi IVIg, un 6,1 punktu grupā, kas iepriekš bija saņēmusi IVIg) un par 3,6 punktiem PATH pētījumā.

Dominējošās rokas satvēriena vidējais stiprums palielinājās par 14,1 kPa (17,0 kPa grupā, kas iepriekš nebija saņēmusi IVIg, un 10,8 kPa grupā, kas iepriekš bija saņēmusi IVIg) PRIMA pētījumā, bet PATH pētījumā dominējošās rokas satvēriena vidējais stiprums palielinājās par 12,2 kPa. Līdzīgus rezultātus konstatēja arī nedominējošai rokai PRIMA un PATH pētījumos.

Kopumā efektivitātes un drošuma rādītāji CIDP pacientiem PRIMA un PATH pētījumā bija līdzīgi.

Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS)

Novērošanas, uz stacionāra datiem balstītā, kohortas pēcreģistrācijas drošuma pētījumā (PASS) hemolītiskās anēmijas risks pēc Privigen terapijas tika novērtēts pacientiem ar dažādiem imunoloģiskiem stāvokļiem no 2008. gada 1. janvāra līdz 2019. gada 30. aprīlim. Hemolītiskās anēmijas risks tika novērtēts pirms (sākuma stāvoklī) un pēc riska mazināšanas pasākumu ieviešanas, Privigen ražošanas procesā iekļaujot imūnafinitātes hromatogrāfijas (IAC) soli. Iespējamie

hemolītiskās anēmijas gadījumi tika definēti, izmantojot ICD-9 vai ICD-10 pacienta izrakstīšanas no stacionāra kodu, kas raksturīgs hemolītiskajai anēmijai. (Iespējamie hemolītiskās anēmijas gadījumi bija nespecifiska transfūzijas reakcija, kas identificēta, izmantojot ICD-9 vai ICD-10 pacienta izrakstīšanas no stacionāra kodus, vai pārskatot pacienta medicīniskos ierakstus iestājos stacionārā, īslaicīgā saistībā ar haptoglobīnu, tiešu antiglobulīna testu vai netiešu antiglobulīnu, kas veikti saslimšanas ar hemolītisko anēmiju laikā).

Statistiski nozīmīgs hemolītiskās anēmijas samazinājums par 89% (pamatojoties uz biežuma koeficientu 0,11; pielāgots stacionārajai/ambulatorajai situācijai, vecumam, dzimumam, Privigen devai un indikācijai Privigen lietošanai; vienas pusē p vērtība <0,01) tika novērots pēc IAC soļa ieviešanas, salīdzinot ar sākotnējo:

	Sākuma stāvoklis	IAC
Periods ^φ	2008.gada 1.janvāris- 2012.gada 31.decembris	2016.gada 1 oktobris- 2019.gada 30 aprīlis
Mediānais anti-A titrs [£]	1:32	1:8
Mediānais anti-B titrs [£]	1:16	1:4
Iespējamie hemolītiskās anēmijas ^α gadījumi	47	4
Pacientu skaits (n)	n=9439	n=7759
Varbūtējās hemolītiskās anēmijas ^α rašanās biežums uz 10 000 pacientdienu riska gadījumā	0.74 95% TI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95% TI: 0,02-0,20
Varbūtējās hemolītiskās anēmijas ^α biežuma samazināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	-	89%
Pielāgotais [§] hemolītiskās anēmijas novērošanas biežuma rādītājs salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	-	0,11 95% TI: 0,04-0,31, vienpusējā p vērtība: <0,01

^φ Cilvēka asins plazmas donoru ar augstu anti-A titru izslēgšana, kas veikta sākot no 2013. gada 1. oktobra līdz 2015. gada 31. decembrim, kā sākotnējais hemolītiskās anēmijas riska mazināšanas pasākums liecināja par iespējamās hemolītiskās anēmijas sastopamības biežuma samazināšanos par 38%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, un pēc tam tika aizstāts ar IAC soli Privigen ražošanas procesā, kā izklāstīts iepriekš.

[£] Izoglutinīna mediānā titra mērījumi, izmantojot tiešās pārbaudes metodi saskaņā ar Ph.Eur

^α Varbūtējais hemolītiskās anēmijas gadījums: definēts, izmantojot ICD-9 vai ICD-10 pacienta izrakstīšanas no stacionāra kodu, kas raksturīgs hemolītiskajai anēmijai, un parādīšanās laika intervālā no pirmās infūzijas līdz 30 dienām pēc pēdējās infūzijas, ja tika ievadīta > 1 Privigen infūzija.

[&] Ticamības intervāls

[§] Pielāgots: stacionārajam/ambulatorajam stāvoklim, vecumam, dzimumam, Privigen devai un indikācijām Privigen lietošanai

Varbūtējās hemolītiskās anēmijas biežuma samazināšanās pēc IAC ieviešanas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija īpaši izteikta pacientiem, kuri tika ārstēti ar Privigen devām $\geq 0,75$ g / kg ķM.

Turklāt visā pētījuma periodā no 2008. gada 1. janvāra līdz 2019. gada 30. aprīlim tika identificēti 28 pediatrikie pacienti ar CIDP <18 gadu vecumu. Nevienam pediatriiskajam pacientam ar CIDP 486 Privigen ievadīšanas reizi laikā nebija hemolītiskās anēmijas, AMS, akūtas nieru mazspējas, smagas anafilaktiskas reakcijas vai trombembolisku notikumu. Diviem pacientiem bija vidēji smaga anafilaktiska reakcija, kas bija vienāda ar 0,4% no visām Privigen ievadīšanas reizēm.

Pediatriiskā populācija

Netika novērotas farmakodinamisko parametru un drošuma profila atšķirības starp pieaugušajiem un pediatriiskās populācijas pētījuma pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc intravenozas ievadīšanas cilvēka imūnglobulīna bioloģiskā pieejamība ir tūlītēja un pilnīga.

Izkliede

Tas tiek relatīvi ātri sadalīts starp plazmu un ekstravaskulāro šķidrumu, līdzsvars starp intravaskulāro un ekstravaskulāru telpu tiek sasniegts pēc aptuveni 3 - 5 dienām.

Eliminācija

IgG un IgG kompleksi tiek sašķelti šūnu retikuloendoteliālajā sistēmā. Eliminācijas pusperiods dažādiem pacientiem var būt atšķirīgs. Privigen farmakokinētiskie parametri tika noteikti, veicot klīnisku pētījumu PID pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Divdesmit pieci pacienti (vecumā 13 - 69 gadiem) piedalījās farmakokinētiskajā novērtējumā. Šajā pētījumā vidējais Privigen eliminācijas pusperiods PID pacientiem bija 36,6 dienas. Šī pētījuma pagarinājuma ietvaros trīspadsmit PID pacienti (vecumā 3 - 65 gadiem) piedalījās farmakokinētiskajā apakšpētījumā. Šajā pētījumā vidējais Privigen eliminācijas pusperiods bija 31,1 diena (skat. zemāk redzamo tabulu).

Privigen farmakokinētiskie parametri PID pacientiem

Parametrs	Galvenais pētījums (N= 25) ZLB03_002CR Vidējais (amplitūda)	Pētījuma pagarinājums (N=13) ZLB05_006CR Vidējais (amplitūda)
C_{max} (maksimālā, g/l)	23,4 (10,4 - 34,6)	26,3 (20,9 - 32,9)
C_{min} (zemākā, g/l)	10,2 (5,8 - 14,7)	12,3 (10,4 - 18,8) (3 nedēļu plāns) 9,4 (7,3 - 13,2) (4 nedēļu plāns)
$t_{1/2}$ (dienas)	36,6 (20,6 - 96,6)	31,1 (14,6 - 43,6)

C_{max} , maksimālā koncentrācija serumā; C_{min} , zemākā (minimālais līmenis) koncentrācija serumā; $t_{1/2}$, eliminācijas pusperiods

Pediatriskā populācija

Netika novērotas farmakokinētisko parametru atšķirības starp pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pētījuma pacientiem ar PID. Nav datu par farmakokinētiskajām īpašībām pediatriskajiem pacientiem ar CIDP.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Imūnglobulīni ir cilvēka organisma normāla sastāvdaļa. L-prolīns ir fizioloģiska, nebūtiska aminoskābe.

Privigen drošums ir novērtēts vairākos preklīniskos pētījumos, īpaši kopā ar palīgvielu L-prolīnu. Dažas ar hiperprolinēmiju saistīto pētījumu publikācijas ir parādījušas, ka lielu L prolīna devu ilgtermiņa lietošana ietekmē smadzeņu attīstību ļoti jaunām žurkām. Taču pētījumos, kuros tika izstrādātas devas Privigen klīnisko indikāciju atspoguļošanai, nekādas ietekmes uz smadzeņu attīstību netika novērotas. Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-prolīns
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, atšķaidītājiem vai šķīdinātājiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Stabilitāte pēc pirmās atvēršanas:

pēc flakona caurduršanas, tā saturu nepieciešams lietot nekavējoties. Tā kā šķīdums nesatur konservantus, Privigen ir jāievada nekavējoties.

Stabilitāte pēc atšķaidīšanas:

ja produkts ir atšķaidīts mazākā koncentrācijā (skatīt 6.6. apakšpunktu), ieteicams to izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas. Novērotā Privigen lietošanas stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5% glikozes šķīdumu līdz gala koncentrācijai 50 mg/ml (5%) bija 10 dienas 30 °C temperatūrā, tomēr mikrobiālā kontaminācija netika pētīta.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

25 ml šķīduma vienā flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra), alumīnija vāciņu, viegli noņemamu disku (plastmasas), etiķeti ar integrētu pakaramo.

50 vai 100 ml šķīduma vienā flakonā (I vai II klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra), alumīnija vāciņu, viegli noņemamu disku (plastmasas), etiķeti ar integrētu pakaramo.

200 vai 400 ml šķīduma vienā flakonā (II klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra), alumīnija vāciņu, viegli noņemamu disku (plastmasas), etiķeti ar integrētu pakaramo.

Iepakojuma lielumi

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

3 flakoni (10 g/100 ml vai 20 g/200 ml).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Privigen ir lietošanai gatavs šķīdums vienreiz lietojamos flakonos. Pirms lietošanas produkts ir jāsasilda līdz istabas temperatūrai (25 °C). Privigen ievadīšanai jāizmanto infūzijas līnija ar gaisa kontroli. Infūzijas caurulišu skalošana ar fizioloģisko šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu ir atļauta. Vienmēr caurduriet aizbāzni tā centrā, iezīmētā reģiona robežās.

Šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam.

Neizmantojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai satur nogulsnes.

Ja vēlama atšķaidīšana, jāizmanto 5% glikozes šķīdums. Lai iegūtu 50 mg/ml (5%) imūnglobulīna šķīdumu, Privigen 100 mg/ml (10%) jāatšķaida ar vienādu tilpumu 5% glikozes šķīduma. Privigen atšķaidīšanas laikā stingri jāievēro aseptikas noteikumi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germany
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 25. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
ŠVEICE

vai

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows
Victoria 3047
AUSTRĀLIJA

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abi minētie dokumenti jāiesniedz vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Privigen 100 mg/ml šķīdums infūzijām
immunoglobulinum humanum normale (IVIg)
Cilvēka normālais imūnglobulīns (IVIg)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml satur:
Cilvēka normālais imūnglobulīns 100 mg
IgG ir $\geq 98\%$
IgA..... ≤ 25 mikrogrami

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Tiks novietots kastītes galvenās plaknes augšējā labajā stūrī kā kopējā iepakojuma satura un tilpuma norāde.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-prolīns, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrija hidroksīds.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām (10 %)

Satur 1 flakonu.

Satur 3 flakonus.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (3 flakonu iepakojums)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 flakonu iepakojums)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

Iekļauts 2D svītrkods ar unikālo identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — CILVĒKAM LASĀMI DATI
--

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS(-I)

Privigen 100 mg/ml šķīdums infūzijām
immunoglobulinum humanum normale (IVIg)
Cilvēka normālais imūnglobulīns (IVIg)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)

1 ml satur:
Cilvēka normālais imūnglobulīns 100 mg. IgG ir $\geq 98\%$. IgA ≤ 25 mikrogrami.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Tiks novietots marķējuma augšējā labajā stūrī kā kopējā iepakojuma saturu un tilpuma norāde

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-prolīns, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrija hidroksīds

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām (10 %)

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (3 flakonu iepakojums)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 flakonu iepakojums)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Privigen 100 mg/ml (10 %) šķīdums infūzijām

Cilvēka normālais imūnglobulīns (*immunoglobulinum humanum normale*) (IVIg)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai veselības aprūpes speciālistam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Privigen un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Privigen ievadīšanas
3. Kā lietot Privigen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Privigen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Privigen un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Privigen

Privigen pieder zāļu grupai, ko sauc par cilvēka normālajiem imūnglobulīniem. Imūnglobulīnus sauc arī par antivielām, un tie ir asiņu olbaltumvielas, kas palīdz organismam cīnīties ar infekcijām.

Kā Privigen darbojas

Privigen satur imūnglobulīnus, kas sagatavoti, izmantojot no veseliem cilvēkiem iegūtas asinis. Šīs zāles darbojas tieši tāpat kā tie imūnglobulīni, kas dabiskā veidā atrodami cilvēka asinīs.

Kādam nolūkam lieto Privigen

Privigen lieto pieaugušo un bērnu (0–18 gadi) ārstēšanai gadījumos:

- A) Lai paaugstinātu patoloģiski zemu imūnglobulīnu koncentrāciju asinīs, sasniedzot normālu koncentrāciju (aizstājterapija):
1. Pacienti ar iedzimtu imūnglobulīnu ražošanas nespēju vai nepietiekamību (primārais imūndeficīts (PID) sindroms).
 2. Pacienti ar iegūtu imūndeficītu (SID), kuri cieš no smagām vai atkārtotām infekcijām, neefektīvas pretmikrobu terapijas un vai nu pierādīta neveiksmīga iznākuma ar specifiskām vai IgG līmeņa serumā <4 g/l.
- B) Lai ārstētu noteiktus iekaisumus (imunomodulācija). Ir 5 grupas:
1. Pacienti, kuriem nav pietiekams trombocītu skaits (primārā imūnā trombocitopēnija, ITP) un kuriem pastāv liels asiņošanas risks vai tuvākajā laikā gaidāma operācija.
 2. Pacienti ar Gijēna Barē (*Guillain Barré*) sindromu. Šī ir akūta slimība, ko raksturo perifēro nervu iekaisums, kas izraisa smagu muskuļu vājumu, galvenokārt, kājās un rokās.
 3. Pacientiem ar Kawasaki (*Kawasaki*) slimību. Šī ir akūta slimība, kas galvenokārt skar mazus bērnus. To raksturo visa ķermeņa asinsvadu iekaisums.
 4. Pacienti ar hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju (CIPD). Tā ir hroniska slimība, kurai raksturīgs perifēro nervu iekaisums, kas izraisa muskuļu vājumu un/vai notirpumu, galvenokārt kājās un rokās.

5. Pacienti ar multifokālo motorisko neiropātiju (MMN). Tā ir lēni progresējoša motoro nervu slimība ar roku un kāju nespēku.

2. Kas Jums jāzina pirms Privigen ievadīšanas

- ➔ Lūdzu, rūpīgi izlasiet šo apakšpunktu. Sniegtā informācija ir jāņem vērā gan Jums, gan Jūsu ārstam pirms Privigen ievadīšanas.

NELIETOJIET Privigen šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret cilvēka imūnglobulīniem vai prolīnu;
- ja Jums asinīs ir izveidojušās antivielas pret IgA veida imūnglobulīniem;
- ja Jums ir I vai II tipa hiperprolīnēmija (ģenētisks traucējums, kas izraisa augstu aminoskābes prolīna koncentrāciju asinīs). Šis ir ārkārtīgi rets stāvoklis. Pasaulē ir zināmas tikai dažas ģimenes, kas slimo ar šo slimību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kādi apstākļi palielina blakusparādību rašanās risku?

- ➔ Lūdzu, dariet zināmu savam ārstam vai veselības aprūpes speciālistam pirms ārstēšanas, ja uz Jums attiecas jebkurš no tālāk norādītajiem apstākļiem:
- Jums tiek lietotas šīs zāles lielā devā vienu dienu vai vairākas dienas un Jums ir A, B vai AB asinsgrupa, un/vai Jums ir pastāvoša iekaisuma slimība. Bieži ziņots, ka šādos apstākļos imūnglobulīni palielina eritrocītu noārdīšanās (hemolīzes) risku.
 - Jums ir liekais svars, Jūs esat gados vecs, Jums ir diabēts, Jūs jau ilgu laiku esat saistīts pie gultas, Jums ir augsts asinsspiediens, Jums ir pārāk mazs asins daudzums (hipovolēmija), Jums ir problēmas ar asinsvadiem (asinsvadu slimības), paaugstināta nosliece uz asins sarecēšanu (trombofilija vai trombotiskas epizodes) vai Jums ir slimība vai stāvoklis, kas izraisa asins sabiezēšanu (hiperviskoza asinis). Šādos apstākļos imūnglobulīni var palielināt sirdslēkmes (sirds infarkts), triekas, asins recekļa veidošanās plaušās (plaušu embolijas) vai asins recekļa veidošanās kājās risku, lai gan tikai ļoti retos gadījumos.
 - Jums ir diabēts. Kaut arī Privigen nesatur cukuru, tā atšķaidīšanai var tikt izmantots speciāls cukura šķīdums (5% glikozes šķīdums), kas var ietekmēt Jūsu cukura līmeni asinīs.
 - Jums ir iepriekš bijuši nieru darbības traucējumi vai Jūs lietojat zāles, kas var nodarīt kaitējumu nierēm (nefrotoksiskas zāles). Šādos apstākļos imūnglobulīni var palielināt nopietnu strauja nieru funkciju zuduma (akūtas nieru mazspējas) risku, lai gan tikai ļoti retos gadījumos. Nieru funkciju zudums ar fatālu iznākumu ir noticis atsevišķos ar hemolīzi saistītos gadījumos.

Kāda veida uzraudzība ir nepieciešama infūzijas laikā?

Jūsu personīgā drošuma labad ārstēšana ar Privigen notiks ārsta vai cita veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Parasti visas infūzijas laikā un vēl vismaz 20 minūtes pēc tam Jūs tiksiet novērots.

Noteiktos apstākļos var būt nepieciešami īpaši piesardzības pasākumi. Šādu apstākļu piemēri:

- Jūs saņemat Privigen infūziju lielā ātrumā *vai*
- Jūs saņemat Privigen pirmo reizi vai pēc ilga pārtraukuma (piemēram, pēc vairākiem mēnešiem).

Šādos gadījumos tiksiet rūpīgi novērots visas infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc tās.

Kādos gadījumos var būt nepieciešams samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt to?

- Jums var būt alerģija (paaugstināta jutība) pret imūnglobulīniem, par ko nav zināms. Tomēr īstas alerģiskas reakcijas ir reti sastopamas. Tās var rasties arī tad, ja cilvēka imūnglobulīnus esat saņēmis arī iepriekš un tie bijuši ļoti panesami. Jo īpaši tā var notikt, ja Jums ir izveidojušās antivielas pret IgA veida imūnglobulīniem. Tādā gadījumā, ko novēro reti, var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, pēkšņa strauja asinsspiediena pazemināšanās vai šoks (skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").
- Ļoti retos gadījumos imūnglobulīnu lietošana var izraisīt ar transfūziju saistītu akūtu plaušu bojājumu (*Transfusion-Related Acute Lung Injury-TRALI*). Tas izsauc ar sirds mazspēju nesaistītu šķidrums uzkrāšanos plaušu gaisa telpā (nekardiogēnu plaušu tūsku). Jūs atpazīsiet ar

TRALI pēc tādām pazīmēm kā smagi elpošanas traucējumi (respirators distress), zilgana ādas krāsa (cianoze), pazemināts skābekļa daudzums asinīs (hipoksija), pazemināts asinsspiediens (hipotensija) un paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis). Simptomi parasti parādās lietošanas laikā vai 6 stundu laikā pēc zāļu lietošanas.

- ➔ Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai veselības aprūpes speciālistam, ja pamanāt šādas reakcijas Privigen infūzijas laikā. Ārsts izlems, vai samazināt infūzijas ātrumu vai pilnībā pārtraukt infūziju.

Asinsanalīzes

- ➔ Pirms jebkādu asinsanalīžu veikšanas pastāstiet ārstam, ka lietojat Privigen.

Pēc Privigen lietošanas noteiktu asinsanalīžu (seroloģiskās analīzes) rezultāti var būt kļūdaini uz noteiktu laiku.

Informācija par drošumu attiecībā uz infekcijām

Privigen ir pagatavots no cilvēka asins plazmas (tā ir asins šķidrā daļa).

Ja zāles ir pagatavotas no cilvēka asins plazmas, tiek ievēroti noteikti piesardzības pasākumi, lai pacientiem netiktu pārnestas infekcijas. Šo pasākumu skaitā ir

- rūpīga plazmas un asins donoru atlase, lai nodrošinātu, ka tie, kam ir infekciju pārnesšanas risks, netiktu iekļauti,
- katra individuāli nodotā materiāla un kopējā plazmas fonda pārbaude, lai noteiktu, vai nav vīrusu/infekciju pazīmju,
- apstrādājot asinis vai plazmu, tiek veiktas darbības, kas varētu deaktivizēt vai likvidēt vīrusus.

Neskatoties uz šiem drošuma pasākumiem, ievadot zāles, kas pagatavotas no cilvēka asins vai plazmas, infekciju pārnesšanas iespēja nevar tikt pilnībā izslēgta. Tas arī attiecas uz jebkādiem nezināmiem vai jauniem vīrusiem un cita veida infekcijām.

Privigen īstenotie drošuma pasākumi tiek uzskatīti par efektīviem gan pret apvalkotiem vīrusiem, kā, piemēram, cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV), B hepatīta vīruss un C hepatīta vīruss, gan pret neapvalkotiem vīrusiem - A hepatīta vīrusu un parvovīrusu B19.

Imūnglobulīni netiek asociēti ar A hepatītu vai parvovīrusa B19 infekciju, iespējams, tādēļ, ka antivielas, kas iekļautas šajās zālēs, aizsargā pret šīm infekcijām.

- Ļoti ieteicams katru reizi, kad Jums tiek ievadīta Privigen deva, pierakstīt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai protokolētu izmantotās zāļu sērijas.

Citas zāles un Privigen

- ➔ Pastāstiet ārstam vai veselības aprūpes speciālistam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšanas laikā ar Privigen jāizvairās no vienlaicīgas zāļu lietošanas, kas palielina ūdens izvadišanu no ķermeņa (cilpas diurētiskie līdzekļi). Ārsts izlems, vai Jums jālieto vai jāturpina ārstēšana ar cilpas diurētiskiem līdzekļiem.

Vakcinācijas

- ➔ Lūdzu, pirms vakcinācijas pastāstiet ārstam, kurš veic vakcināciju, par to, ka Jūs tiekat ārstēts ar Privigen.

Pēc Privigen lietošanas var pasliktināties noteiktu vakcīnu iedarbība. Tiek ietekmēta vakcinācija ar dzīvām novājinātām vīrusu vakcīnām, piemēram, vakcīna pret masalām, parotītu, masaliņām un vējbakām. Šādas vakcinācijas vajadzētu atlikt vismaz par 3 mēnešiem pēc pēdējās Privigen infūzijas. Masalu vakcinācijas gadījumā pavājināšanās var turpināties līdz pat 1 gadam. Tādēļ vakcinējošajam ārstam ir jāpārbauda masalu vakcinācijas efektivitāte.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- ➔ Pastāstiet ārstam vai veselības aprūpes speciālistam, ja Jums iestājusies grūtniecība, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Ārsts izlems, vai varat lietot Privigen grūtniecības laikā vai barošanas ar krūti periodā.

Tomēr zāles, kas satur antivielas, jau iepriekš tikušas lietotas grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Ilglaicīgā pieredze rāda, ka nav paredzama nelabvēlīga ietekme uz grūtniecības gaitu vai jaundzimušo.

Ja bērna barošanas ar krūti periodā saņemat Privigen, šajās zālēs esošās antivielas izdalās arī pienā. Tādējādi arī Jūsu mazulis var saņemt aizsargājošās antivielas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Privigen, pacientiem var rasties tādas blakusparādības, kā piemēram, reibonis vai slikta dūša, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja šādas reakcijas rodas, nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr tās izzūd.

Privigen satur prolīnu

Jūs to nedrīkst lietot, ja slimojat ar hiperprolīnēmiju (skatīt arī 2. punktu "Kas jāzina pirms Privigen ievadīšanas").

- ➔ Pirms ārstēšanas informējiet savu ārstu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk kā 2,3 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 100 ml. Tas ir līdzvērtīgi 0,12% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Privigen

Privigen ir paredzēts tikai ievadīšanai vēnā infūzijas veidā (intravenoza infūzija). To parasti ievada ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists.

Jūsu ārsts aprēķinās Jums atbilstošo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu, noteiktus apstākļus, kas minēti 2. punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā", un atbildes reakciju uz ārstēšanu. Devas aprēķināšana bērniem un jauniešiem neatšķiras no devas aprēķināšanas pieaugušajiem. Infūzijas sākumā Privigen tiks ievadīts lēnām. Ja Jūs to labi panesat, ārsts var pakāpeniski palielināt ievadīšanas ātrumu.

Ja esat lietojis Privigen vairāk nekā noteikts

Maz ticams, ka varētu notikt pārdozēšana, jo Privigen parasti tiek ievadīts mediķu uzraudzībā. Ja, neskatoties uz to, Jūs saņemat vairāk Privigen nekā vajadzētu, asinis var kļūt pārāk biezas (hiperviskoza), kas var palielināt asins trombu veidošanās risku. Jo īpaši tā var notikt, ja esat riska grupas pacients, piemēram, ja esat gados vecāks vai slimojat ar sirds vai nieru slimību. Pastāstiet ārstam, ja slimojat ar kādu slimību.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Iespējamās blakusparādības var samazināt vai pat novērst, ja Privigen ievada lēnas infūzijas veidā.

Blakusparādības var rasties arī tādā gadījumā, ja Jums jau iepriekš ir lietoti cilvēka imūnglobulīni un tie ir bijuši labi panesami.

Retos un atsevišķos gadījumos, lietojot imūnglobulīna preparātus, ir novērotas šādas blakusparādības:

- smagas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, pēkšņa strauja asinsspiediena pazemināšanās vai anafilaktiskais šoks (piem., var būt reibumam līdzīga sajūta, reibonis, ģīboņa sajūta stāvot

kājās, aukstas plaukstas un pēdas, savādi sirdspuksti vai sāpes krūtīs vai redzes miglošanās), pat ja iepriekšējās infūzijas reizēs Jums netika novērota paaugstināta jutība.

- ➔ Nekavējoties informējiet savu ārstu vai veselības aprūpes speciālistu, ja Jums rodas šādas pazīmes Privigen infūzijas laikā. Ārsts izlems, vai samazināt infūzijas ātrumu, vai arī pilnībā pārtraukt infūziju;
- asins recekļu veidošanās, kuri var nokļūt asinsritē (tromboemboliska reakcija), kas var izraisīt, piemēram, miokarda infarktu (piem., kad ir pēkšņas sāpes krūtīs vai elpas trūkums), insultu (piem., kad ir pēkšņi radies muskuļu vājums, jutības un/vai līdzsvara zudums, samazināta modrība vai apgrūtināta runa), asins recekļus plaušu artērijās (piem., kad ir sāpes krūtīs, apgrūtināta elpošana vai atklepošana ar asinīm), dziļo vēnu trombozi (piem., kad ir pietvīkums, siltuma sajūta, sāpes, jutīgums vai vienas vai abu kāju pietūkums);
- sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, sāpīga elpošana ar transfūziju saistīta plaušu bojājuma dēļ;
 - ➔ Ja Jums ir jebkurš no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties informējiet savu ārstu vai veselības aprūpes speciālistu. Ikviens, kuram rodas šādi simptomi, nekavējoties jāpārvieta uz neatliekamās palīdzības nodaļu stāvokļa novērtēšanai un ārstēšanai;
- īslaicīgs neinfekciозs meningīts (atgriezenisks aseptisks meningīts).
 - ➔ Nekavējoties informējiet ārstu vai veselības aprūpes speciālistu, ja Jums pēc intravenozas imūnglobulīna ievadīšanas rodas šādi simptomi: stipras galvassāpes, kakla stīvums, miegainība, drudzis, pastiprināts acu jutīgums pret gaismu (fotofobija), slikta dūša un vemšana. Šie simptomi var liecināt par aseptisku meningītu – neinfekciozu iekaisumu aizsargmembrānā, kas ieskauj galvas un muguras smadzenes. Ja, saņemot intravenozu ārstēšanu ar imūnglobulīnu, Jums atkārtojas aseptisks meningīts, ārsts jautās par tādu simptomu parādīšanos vai pastiprināšanos, kas var liecināt par smadzeņu pietūkuma progresēšanu (smadzeņu tūska). Ārsts izlems, vai ir nepieciešamas papildu pārbaudes un vai Privigen infūzijas jāturpina.
- paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs;
- proteīnūrija;
- akūta nieru mazspēja;
- pārejoša sarkano asins ķermenīšu samazināšanās (atgriezeniska hemolītiskā anēmija/hemolīze), anēmija, leikopēnija, anizocitoze (ieskaitot mikroцитozi).

Blakusparādības, kas novērotas kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir sakārtotas to biežuma samazinājuma kārtībā:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

galvassāpes (ieskaitot sinusa galvassāpes, migrēnu, diskomforta sajūtu galvā, tensijas galvassāpes), sāpes (ieskaitot sāpes mugurā, sāpes ekstremitātē, sāpes locītavās un kaulos (artralģija), sāpes kaklā, sāpes sejas apvidū), drudzis (ieskaitot drebuļus), gripai līdzīga slimība (ieskaitot iesnas (nazofaringīts), sāpes kaklā (faringolaringeālas sāpes), pūslīšu veidošanos mutes dobumā un rīklē (orofaringeāli pūslīši), sasprindzinājumu rīklē.

Bieži (var rasties 1 līdz 10 pacientiem):

īslaicīga sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolīze, ieskaitot hemolītisko enēmiju)^β, balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija), paaugstināta jutība, reibonis (ieskaitot vertigo), augsts asinsspiediens (hipertensija), piesarkums (ieskaitot karstuma viļņus, hiperēmiju), hipotensija (ieskaitot pazeminātu asinsspiedienu), elpas trūkums (dispnoja, ieskaitot sāpes krūtīs, diskomfortu krūtīs, sāpes elpošanas laikā), gremošanas traucējumi (slikta dūša), vemšana, šķidra vēdera izeja (caureja), sāpes vēderā, ādas bojājumi (ieskaitot izsitumus, niezi, nātreni, makulopapulozus izsitumus, ādas apsārtumu (eritēma), ādas lobīšanos), sāpes muskuļos (ieskaitot muskuļu krampjus un stīvumu), nogurums (nespēks), fizisks vājums (astēnija), muskuļu vājums. Regulārās laboratorijas analīzes nereti var uzrādīt aknu funkciju traucējumus (hiperbilirubinēmija), kā arī asins šūnu skaita pārmaiņas (piemēram, pozitīvs (tiešais) Kumbasa tests), paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāminotransferāzes līmeni, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes līmeni asinīs.

Retāk (var rasties 1 līdz 100 pacientiem):

īslaicīgs neinfekciozs meningīts (atgriezenisks aseptisks meningīts), sarkano asins šūnu formas pārmaiņas (mikroskopiska atrade), liels trombocītu skaits asinīs (trombocitoze), miegainība, trīce (tremors), sirdsklauves, tahikardija, trombemboliski notikumi, nepietiekama apakšējo ekstremitāšu asinsapgāde, kas izraisa, piem., sāpes staigājot (perifēro asinsvadu traucējumi), pārāk liels seruma proteīnu daudzums urīnā (proteīnūrija, ieskaitot paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs), sāpes injekcijas vietā (ieskaitot diskomfortu infūzijas vietā).

Atsevišķos gadījumos (pēc reģistrācijas periodā), pacientiem, kuri tika ārstēti ar Privigen, tika novērots sekojošais: neparasti zems specifisko balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem, līmenis (samazināts neitrofilu skaits), anafilaktiskais šoks, sāpīga elpošana, ko izraisa ar transfūziju saistīts akūts plaušu bojājums (TRALI) un akūta nieru mazspēja.

^β Hemolītiskās anēmijas gadījumi pēc kontrolēta klīniskā pētījuma pabeigšanas tika novēroti ievērojami retāk, pateicoties Privigen ražošanas procesa uzlabojumiem.

➔ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām.

Papildu informāciju par apstākļiem, kas palielina blakusparādību risku, lūdzu, skatiet arī 2. punktā "Kas Jums jāzina pirms Privigen ievadīšanas".

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Privigen

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona marķējuma pēc 'Derīgs līdz' un EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Tā kā šķīduma sastāvā nav konservantu, veselības aprūpes speciālistam tas infūzijas ceļā jāievada maksimāli īsā laikā pēc flakona atvēršanas.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai sargātu no gaismas.
- Nelietojiet Privigen, ja ievērojat, ka šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Privigen satur

- **Aktīvā viela** ir cilvēka normālais imūnglobulīns (IgG veida antivielas). Privigen satur 100 mg/ml (10%) cilvēka proteīnus, no kuriem vismaz 98 % ir IgG. Aptuvenais IgG apakštipu procentuālais daudzums ir šāds:
IgG₁ 69 %;
IgG₂ 26 %;
IgG₃ 3 %;
IgG₄ 2 %.

- Šīs zāles satur nelielu daudzumu IgA (ne vairāk kā 25 mikrogrami/ml).
- Citas sastāvdaļas** (palīgvielas) ir aminoskābe prolīns, ūdens injekcijām un sāļsskābe vai nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

Privigen ārējais izskats un iepakojums

Privigen ir šķīdums infūzijām.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, un tas ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens.

Iepakojuma lielumi:

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

3 flakoni (10 g/100 ml vai 20 g/200 ml)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Vācija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 BV

Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 619 07584810

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Portugal

CSL Behring Lda

Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu/>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Devas un lietošanas veids

Dozēšanas ieteikumi ir apkopoti tālāk apskatāmā tabulā:

Indikācija	Deva	Injicēšanas biežums
Aizstājterapija		
Primārie imūndeficīta sindromi (PID)	Sākuma deva: 0,4–0,8 g/kg KM Balstdeva: 0,2–0,8 g/kg KM 0,2–0,4 g/kg KM	ik pēc 3 līdz 4 nedēļām, lai sasniegtu IgG zemāko līmeni vismaz 6 g/l
Sekundārais imūndeficīts (kā definēts 4.1. apakšpunktā)		ik pēc 3 līdz 4 nedēļām, lai sasniegtu IgG zemāko līmeni vismaz 6 g/l
Imūnmodulācija		
Primārā imūnā trombocitopēnija (ITP)	0,8–1 g/kg KM vai 0,4 g/kg KM dienā 0,4 g/kg KM dienā	1. dienā; iespējams atkārtot reizi 3 dienās 2 līdz 5 dienas
Gijēna Barē (Guillain Barré) sindroms	1 2 g/kg KM	5 dienas
Kawasaki (Kawasaki) slimība	Sākuma deva: 2 g/kg KM Balstdeva: 1 g/kg KM	viena deva kopā ar acetilsalicilskābi sadalītās devās 2 - 5 dienas
Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija (CIDP)	Sākuma deva: 2 g/kg KM Balstdeva: 1 g/kg KM vai 2 g/kg KM	ik pēc 3 nedēļām 1–2 dienas 2 līdz 5 secīgu dienu laikā
Multifokālā motoriskā neiopātija (MMN)		katras 2 līdz 4 nedēļas vai katras 4 līdz 8 nedēļas 2 līdz 5 dienu laikā

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Cilvēka normālais imūnglobulīns jāievada intravenozi ar sākotnējo infūzijas ātrumu 0,3 ml/kg KM /stundā aptuveni 30 minūšu laikā. Ja panesamība ir laba, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt līdz 4,8 ml/kg KM /stundā.

PID pacientiem, kuri panesa infūzijas ātrumu 4,8 ml/kg KM /stundā, ātrumu var turpmāk pakāpeniski palielināt līdz maksimālajam ātrumam 7,2 ml/kg KM /stundā.

Ja pirms infūzijas Privigen vēlaties atšķaidīt, to var darīt ar 5% glikozes šķīdumu, lai gala koncentrācija būtu 50 mg/ml (5%).

Īpašas drošuma instrukcijas

Nevēlamu blakusparādību gadījumā jāsamazina zāļu ievadīšanas ātrums vai jāpārtrauc infūzija. Ļoti ieteicams katru reizi, kad pacientam tiek ievadīts Privigen, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu informāciju par konkrētajam pacientam ievadīto zāļu sēriju.

Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot tālāk apakšpunktā minētās).

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zāles pirms lietošanas ir jāsasilda līdz istabas vai ķermeņa temperatūrai. Privigen ievadīšanai jāizmanto infūzijas līnija ar gaisa kontroli. Vienmēr caurduriet aizbāzni tā centrā, iezīmētā reģiona robežās.

Šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam.

Neizmantojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai satur nogulsnes.

Ja vēlama atšķaidīšana, jāizmanto 5% glikozes šķīdums. Lai iegūtu 50 mg/ml (5%) imūnglobulīna šķīdumu, Privigen 100 mg/ml (10%) jāatšķaida ar vienādu tilpumu glikozes šķīduma. Privigen atšķaidīšanas laikā stingri jāievēro aseptikas noteikumi.

Pēc flakona atvēršanas aseptiskos apstākļos, tā saturu nepieciešams izlietot nekavējoties. Tā kā šķīdums nesatur konservantus, Privigen ir jāievada iespējami ātri.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.