

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Privigen 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Normalt humant immunglobulin (IVIg)*

Én ml inneholder:

humant plasmaprotein 100 mg
(renhet på minst 98 % IgG)

Hvert hetteglass med 25 ml oppløsning inneholder: 2,5 g normalt humant immunglobulin

Hvert hetteglass med 50 ml oppløsning inneholder: 5 g normalt humant immunglobulin

Hvert hetteglass med 100 ml oppløsning inneholder: 10 g normalt humant immunglobulin

Hvert hetteglass med 200 ml oppløsning inneholder: 20 g normalt humant immunglobulin

Hvert hetteglass med 400 ml oppløsning inneholder: 40 g normalt humant immunglobulin

Fordeling av subklasser av IgG (ca. verdier):

IgG₁69 %

IgG₂26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Maksimalt innhold av IgA er 25 mikrogram/ml.

*Produsert av donorplasma av mennesker.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Privigen inneholder omtrent 250 mmol/l (område: 210 til 290) med L-prolin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul.

Privigen er isoton, med en omtrentlig osmolalitet på 320 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling hos voksne og barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt. 4.4).
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som har alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)* eller et IgG serumnivå på <4 g/l.

* PSAF = uteblivende oppnåelse av minst dobbel økning av IgG-antistofftitre ved pneumokokk polysakkarid-vaksine og polypeptid antigen-vaksine.

Immunmodulering hos voksne og barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos pasienter med høy risiko for blødning, eller før kirurgi som middel til korreksjon av blodplattetallet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre, se pkt. 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP). Kun begrenset erfaring er tilgjengelig på bruk av intravenøse immunglobuliner hos barn med CIDP.
- Multifokal motorisk nevropati (MMN).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Substitusjonsterapi skal initieres og overvåkes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av immunsvikt.

Dosering

Dose og doseregime vil være avhengig av indikasjon.

Ved substitusjonsbehandling kan det være nødvendig å tilpasse dosen til hver enkelt pasient, avhengig av klinisk respons. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter.

Følgende doseregimer er veiledende.

Substitusjonsbehandling ved primære immunsviktsyndromer (PID)

Dosen bør gi laveste verdi for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor det normale referanseområdet for populasjonsalderen. Det vil ta tre til seks måneder etter initiering av behandlingen før likevekt inntreffer.

Anbefalt startdose er 0,4 til 0,8 g/kg kroppsvekt gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg kroppsvekt hver 3. til 4. uke.

Dosen som kreves for å nå en bunnverdi på IgG på 6 g/l, er i størrelsesorden 0,2 til 0,8 g/kg kroppsvekt/måned. Doseringsintervallet etter oppnådd "steady state" varierer fra 3 til 4 uker. Bunnivåer for IgG bør måles og vurderes i forbindelse med forekomsten av infeksjon. For å redusere forekomsten av bakterielle infeksjoner, kan det være nødvendig å øke doseringen i et forsøk på å høyne bunnverdiene.

Sekundær immunsvikt (som definert i 4.1)

Dosen bør gi laveste verdi for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor det normale referanseområdet for populasjonsalderen. Anbefalt dose er 0,2–0,4 g/kg kroppsvekt hver tredje til fjerde uke.

Bunnivåer for IgG bør måles og vurderes i forbindelse med forekomsten av infeksjon. Dosen bør justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. Hos pasienter med vedvarende infeksjon kan det være nødvendig å øke den, mens en dosereduksjon kan vurderes hos pasienter forblir infeksjonsfri.

Primær immun trombocytopeni (ITP)

Det er to alternative behandlingsplaner:

- 0,8 til 1 g/kg kroppsvekt gitt på dag 1; denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager
- 0,4 g/kg kroppsvekt gitt daglig i 2 til 5 dager.

Behandlingen kan om ønskelig gjentas hvis det inntreffer et tilbakefall.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg kroppsvekt/dag over 5 dager (doseringen kan gjentas ved tilbakefall).

Kawasaki sykdom

2,0 g/kg kroppsvekt bør administreres som en enkeltdose. Pasientene bør få samtidig behandling med acetylsalisylsyre.

*Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)**

Anbefalt startdose er 2 g/kg kroppsvekt oppdelt over 2 til 5 påfølgende dager etterfulgt av vedlikeholdsdoser på 1 g/kg kroppsvekt over 1 til 2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Dersom det ikke ses en behandlingseffekt etter 6 måneder, bør behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen og intervallene i henhold til hvert enkelt sykdomsforløp.

Multifokal motorisk nevropati (MMN)

Startdose: 2 g/kg gitt i 2–5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Dersom behandlingseffekten etter 6 måneder ikke er tilstrekkelig, bør behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen og intervallene i henhold til hvert enkelt sykdomsforløp.

Oversikt over doseanbefalinger finnes i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		
Primære immunsviktsyndromer (PID)	startdose: 0,4 – 0,8 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 0,2 – 0,8 g/kg kroppsvekt	hver 3. til 4. uke til en når bunnverdier for IgG på minst 6 g/l
Sekundær immunsvikt (som definert i 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg kroppsvekt	hver 3. til 4. uke til en når bunnverdier for IgG på minst 6 g/l
Immunmodulering		
Primær immun trombocytopeni (ITP)	0,8 – 1 g/kg kroppsvekt eller 0,4 g/kg kroppsvekt/dag	på dag 1, eventuelt gjentatt en (1) gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg kroppsvekt/dag	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg kroppsvekt	én dose i forbindelse med acetylsalisylsyrebehandling
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP)*	startdose: 2 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 1 g/kg kroppsvekt	oppdelte doser over 2–5 dager hver 3. uke over 1–2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	startdose: 2 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 1 g/kg kroppsvekt eller 2 g/kg kroppsvekt	i 2 til 5 påfølgende dager hver 2. til 4. uke eller hver 4. til 8 uke i 2 til 5 dager

*Dosen er basert på dosen brukt i de kliniske studiene utført med Privigen. Behandlingens varighet utover 25 uker avhenger av legens skjønn basert på pasientens respons og langvarig vedlikeholdsrespons. Det kan hende dosering og intervaller må tilpasses sykdommens individuelle forløp.

Pediatrik populasjon

Doseringen for barn og ungdom (0–18 år) skiller seg ikke fra doseringen for voksne da doseringen for hver indikasjon gis etter kroppsvekt og justeres etter det kliniske resultatet av overnevnte tilstander.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen evidens for at dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering med mindre det er klinisk indisert, se pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering med mindre det er klinisk indisert, se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Privigen skal gis som intravenøs infusjon med en starthastighet på 0,3 ml/kg kroppsvekt/time i omtrent 30 min. Ved god toleranse (se pkt. 4.4), kan infusjonshastigheten gradvis økes til 4,8 ml/kg kroppsvekt/time.

Hos PID-pasienter som har vist god toleranse for 4,8 ml/kg kroppsvekt/time, kan infusjonshastigheten gradvis økes til maksimalt 7,2 ml/kg kroppsvekt/time.

Hvis fortykning før infusjon er ønskelig, kan Privigen fortynnes med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon av 50 mg/ml (5 %). Se pkt. 6.6 for instruksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humane immunglobuliner) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4).

Pasienter med selektiv IgA-mangel som utviklet antistoffer mot IgA, siden administrering av et legemiddel med IgA kan føre til anafylaksi.

Pasienter med hyperprolinemi type I eller II.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Visse alvorlige bivirkninger kan relateres til infusjonshastigheten. Den anbefalte infusjonshastigheten som er oppgitt i pkt. 4.2 må følges nøye. Pasientene må overvåkes nøye og observeres med henblikk på ethvert symptom så lenge infusjonen varer.

Visse bivirkninger kan inntreffe hyppigere

- ved høy infusjonshastighet,
- hos pasienter med hypogammaglobulinemi eller agammaglobulinemi, med eller uten IgA-mangel,
- hos pasienter som får normalt humant immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, hvis det byttes normalt humant immunglobulin-produkt eller hvis det har gått lang tid siden forrige infusjon.

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å påse at pasientene

- ikke er overfølsomme overfor normalt humant immunglobulin ved først å gi infusjonen med lav hastighet (0,3 ml/kg kroppsvekt/time),
- holdes under nøye overvåking med henblikk på symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Pasientene bør holdes under nøye oppsyn gjennom den første infusjonen og i den første timen etter den første infusjonen for å oppdage mulige bivirkninger, særlig i følgende situasjoner: pasienter som ikke tidligere har fått normalt humant immunglobulin, pasienter som har byttet fra et annet IVIg-produkt eller hvis det har vært et langt opphold siden forrige infusjon. Alle andre pasienter bør overvåkes i minst 20 minutter etter administrasjon.

Ved bivirkninger må enten hastigheten reduseres eller infusjonen stanses. Påkrevet behandling vil være avhengig av bivirkningens art og alvorlighetsgrad.

Hos alle pasienter vil administrasjon av IVIg kreve:

- tilstrekkelig hydrering før infusjonsstart med IVIg
- overvåking av urinmengden
- overvåking av serumkreatininnivåene
- at samtidig bruk av loop-diuretika unngås (se pkt. 4.5).

For pasienter som lider av diabetes mellitus og som trenger fortynning av Privigen til lavere konsentrasjoner, bør mengden glukose i den anbefalte fortynneren tas i betraktning.

Overfølsomhet

Ekte overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne. De kan forekomme hos pasienter med anti-IgA antistoff.

IVIg er ikke indisert hos pasienter med selektiv IgA-mangel der IgA-mangel er den eneste relevante abnormaliteten.

I sjeldne tilfeller vil normalt humant immunglobulin kunne indusere et fall i blodtrykk med anafylaktoid reaksjon, selv hos pasienter som tidligere har tolerert behandling med normalt humant immunglobulin.

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk settes inn.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan inneholde blodgruppe-antistoffer som kan fungere som hemolysiner og indusere in vivo-coating av røde blodceller (RBC) med immunglobulin, og dette forårsaker en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og i sjeldne tilfeller hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles videre til IVIg-terapi på grunn av økt RBC-avsetning. Produksjonsprosessen for Privigen omfatter et steg med immunoaffinitetskromatografi (IAC) som spesifikt reduserer blodtype A- og B-antistoffer (isoagglutinin A og B). Kliniske data med Privigen produsert med IAC-steget viser statistisk signifikante reduksjoner av hemolytisk anemi (se pkt. 4.8, pkt. 5). Isolerte tilfeller av hemolyserelatert nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt eller disseminert intravaskulær koagulasjon og død har forekommet. Følgende risikofaktorer er forbundet med utvikling av hemolyse: høye doser, gitt enten som en enkelt dose eller oppdelt over flere dager; ikke blodtype 0; og underliggende inflammatorisk tilstand. Da denne hendelsen ble hyppig rapportert hos pasienter som ikke er blodtype 0 og som får høye doser for ikke-PID-indikasjoner anbefales økt årvåkenhet. Hemolyse er sjeldent rapportert hos pasienter som gis substitusjonsbehandling for PID.

IVIg-mottakere bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. Ved kliniske tegn og/eller symptomer på hemolyse under en IVIg-infusjon, skal behandlende lege vurdere å seponere IVIg-behandlingen (se også pkt. 4.8).

Aseptisk meningitt-syndrom (AMS)

Det er rapportert at aseptisk meningitt-syndrom (AMS) kan oppstå ved IVIg-behandling. Syndromet starter vanligvis i løpet av noen timer til 2 dager etter IVIg-behandlingen. Prøver av spinalvæske er ofte positive med pleocytose på opptil flere tusen celler pr. mm³, i hovedsak fra granulocyttserien, og forhøyede proteinnivåer på opptil flere hundre mg/dl.

AMS kan oppstå oftere sammen med høydose IVIg-behandling (2 g/kg kroppsvekt).

Pasienter som viser slike tegn og symptomer, bør få en grundig neurologisk undersøkelse, inkludert CSF-undersøkelser, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har resultert i remisjon av AMS i løpet av noen dager uten følgesykdommer.

Tromboembolisme

Det foreligger kliniske holdepunkter for at det er en sammenheng mellom IVIg-administrering og tromboemboliske hendelser som myokardinfarkt, cerebral vaskulær ulykke (inkludert slag), lungeemboli og dyp venetrombose som antas å være relatert til en relativ økning i blodviskositet gjennom en høy immunglobulinstrøm hos risikopasienter. Det bør utvises varsomhet ved forskrivning og infusjon av IVIg til overvektige pasienter og til pasienter med risikofaktorer for trombotiske hendelser (som høy alder, høyt blodtrykk, diabetes mellitus og sykehistorie med karsykdom eller tromboseepisoder, pasienter med ervervede eller arvelige trombofile lidelser, pasienter med langvarige perioder med immobilisering, alvorlig hypovolemiske pasienter, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger, bør IVIg-preparatene gis med lavest mulig hastighet og dose basert på klinisk vurdering.

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter som har fått IVIg-behandling. I de fleste tilfellene er risikofaktorene identifisert, som for eksempel pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametre bør vurderes før infusjon av IVIg, spesielt hos pasienter som antas å ha potensiell økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og igjen ved passende intervaller.

Ved nedsatt nyrefunksjon bør det vurderes å seponere behandling med IVIg. Selv om rapporter om nyredysfunksjon og akutt nyresvikt har vært forbundet med bruk av flere av de markedsførte IVIg-produktene som inneholder forskjellige hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, utgjør de som inneholder sukrose som stabilisator, en uforholdsmessig høy andel. Hos risikopasienter skal det vurderes å benytte sukrosefrie IVIg-produkter. Privigen inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt, skal IVIg-preparatene gis med lavest mulig hastighet og dose basert på klinisk vurdering.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Hos pasienter som får IVIg har det vært noen rapporter om akutt ikke-kardiogent lungeødem [Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)]. TRALI kjennetegnes ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI oppstår vanligvis under eller innen 6 timer etter transfusjon, ofte innen 1–2 timer. IVIg-pasienter må derfor overvåkes, og IVIg-infusjon må øyeblikkelig stanses ved pulmonale bivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever øyeblikkelig behandling på intensivavdeling.

Påvirkning av serologisk testing

Etter injeksjon av immunglobulin, kan den forbigående stigningen av ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod gi falske positive resultater ved serologiske prøver.

Passiv overføring av antistoff mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B og D, kan påvirke visse serologiske tester for røde blodlegemers antistoffer for eksempel direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs test).

Overførbare agens

Privigen er fremstilt av humant plasma. Standardtiltak for å forhindre infeksjoner ved bruk av legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma, omfatter donorutvelgelse, screening av individuelle donasjoner og innsamlet plasma med henblikk på særskilte infeksjonsmarkører, samt effektive fremstillingsmetoder for å inaktivere/fjerne virus. Til tross for dette kan faren for overføring av smittsomme agens ikke fullstendig utelukkes ved administrering av legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også for ukjente eller nyoppståtte virus eller andre patogener.

Tiltakene som settes inn betraktes som effektive for kappekleddede virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) samt for de ikke-kappekleddede virusene som for eksempel hepatitt A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Det foreligger betryggende klinisk erfaring med hensyn til mangel på overføring av hepatitt A eller parvovirus B19 med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 2,3 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 0,12 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pediatrik populasjon

Selv om det kun finnes begrenset mengde data forventes det at de samme advarsler, forholdsregler og risikofaktorer gjelder for den pediatrike populasjonen. I rapporter etter markedsføring er det observert at høye IVIg-doseringsindikasjoner hos barn, spesielt Kawasakis sykdom, er forbundet med en økt rapportering av hemolytiske reaksjoner sammenlignet med andre IVIg-indikasjoner hos barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende, svekkede virus

Administrering av immunglobulin kan, i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder, redusere effekten av vaksiner med levende, svekkede virus som mesling-, rubella-, kuma- og varicellavaksiner. Etter administrering av dette legemidlet bør det gå minst 3 måneder før det gis vaksiner med levende, svekkede virus. Når det gjelder meslinger, vil risikoen for nedsatt effekt kunne vedvare i opptil 1 år. Derfor bør antistoffstatus kontrolleres hos pasienter som får vaksine mot meslinger.

Loop-diuretika

Samtidig bruk av loop-diuretika skal unngås.

Pediatrik populasjon

Selv om det kun finnes begrenset mengde data kan det forventes at de samme interaksjonene kan forekomme i pediatrik populasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av dette legemidlet hos gravide er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier, og preparatet bør derfor gis med forsiktighet til gravide eller ammende kvinner. Det er påvist at IVIg-produkter krysser placenta, spesielt under tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke kan forventes skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Eksperimentelle dyrestudier som undersøkte hjelpestoffet L-prolin fant ingen direkte eller indirekte toksisitet som har effekt på graviditet eller utvikling av embryo eller foster.

Amming

Immunglobuliner skiller ut i melk og kan bidra til å beskytte det nyfødte barnet fra patogener som kommer inn via slimhinner.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tilsier at det ikke forventes noen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Privigen har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever bivirkninger under behandling, skal vente til disse er utbedret før man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, leddsmerter, lavt blodtrykk og svake smerter i korsryggen kan sporadisk oppstå i forbindelse med intravenøs administrasjon av humant immunglobulin.

Normalt humant immunglobulin vil i sjeldne tilfeller kunne gi plutselig blodtrykksfall, og i enkelttilfeller anafylaktisk sjokk, selv om pasienten ikke har vist tegn på overfølsomhet ved tidligere administrasjon.

Tilfeller av reversibel aseptisk meningitt, samt sjeldne tilfeller av forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – ukjent frekvens), er observert ved bruk av normalt humant immunglobulin.

Reversible hemolytiske reaksjoner har vært observert hos pasienter, spesielt dem med blodtype A, B og AB ved immunmodulær behandling. I sjeldne tilfeller kan hemolytisk anemi som krever blodoverføring utvikle seg etter IVIg-behandling med høye doser (se pkt. 4.4).

Det har vært observert tilfeller av økning i serumkreatininnivået og/eller akutt nyresvikt.

Svært sjeldne: Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI) og tromboemboliske reaksjoner, som for eksempel myokardinfarkt, slag, lungeemboli og dyp venetrombose.

Bivirkningstabell

Det er gjennomført sju kliniske studier med Privigen, på pasienter med PID, ITP og CIDP. I PID-nøkkelstudien ble det inkludert 80 pasienter som ble behandlet med Privigen. Av disse fullførte 72 pasienter 12 måneders behandling. I PID-forlengelsesstudien ble 55 pasienter inkludert og behandlet med Privigen. En annen klinisk studie omfattet 11 PID-pasienter i Japan. To ITP-studier ble utført med 57 pasienter hver. To CIDP-studier ble utført med henholdsvis 28 og 207 pasienter.

De fleste bivirkningene som ble observert i de sju kliniske studiene, var lette til moderate.

Rapporterte bivirkninger i de sju studiene er presentert i tabellen nedenfor, kategorisert i henhold til MedDRA database for organklassesystem, foretrukket betegnelse og frekvens.

Frekvenser ble evaluert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). For spontane bivirkninger etter markedsføring kategoriseres rapporteringsfrekvensen som ukjent.

Innen hver frekvensgruppering, presenteres bivirkninger etter synkende frekvens.

MedDRA- database for organklassesystem	Bivirkning	Frekvens per pasient	Frekvens per infusjon
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Aseptisk meningitt	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi, hemolyse (inkludert hemolytisk anemi) ^β , leukopeni	Vanlige	Mindre vanlige
	Anisocytose (inkludert mikrocytose)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Trombocytose	Vanlige	Sjeldne
	Redusert nøytrofiltall	Ukjent	Ukjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Vanlige	Mindre vanlige
	Anafylaktisk sjokk	Ukjent	Ukjent

Nevrologiske sykdommer	Hodepine (inkludert sinus hodepine, migrene, ubehag i hodet, spenningshodepine)	Svært vanlige	Svært vanlige
	Svimmelhet (inkludert vertigo)	Vanlige	Mindre vanlige
	Søvnighet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Rykninger		Sjeldne
Hjertesykdommer	Palpitasjoner, takykardi	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer	Hypertensjon, rødming (inkludert hetetokter, hyperemi)	Vanlige	Mindre vanlige
	Hypotensjon		Sjeldne
	Tromboemboliske hendelser, vaskulitt (inkludert perifer karsykdom)	Mindre vanlige	Sjeldne
	Transfusjonsrelatert akutt lungeskade	Ukjent	Ukjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (inkludert brystmerter, brystubehag), smerter ved respirasjon	Vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, diaré	Vanlige	Vanlige
	Abdominale smerter		Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hyperbilirubinemi	Vanlige	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Hudlidelser (inkludert utslett, pruritus, urtikaria, makulopapulært utslett, erytem, hudavskalling)	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (inkludert muskelspasmer, stivhet i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett)	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre- og urinveier	Proteinuri, økt blodkreatinin	Mindre vanlige	Sjeldne
	Akutt nyresvikt	Ukjent	Ukjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerte (inkludert ryggmerter, smerter i armer og ben, artralgi, nakkesmerter, ansiktssmerter) pyreksi (inkludert frysninger), influensalignende sykdom (inkludert nasofaryngitt, faryngolaryngealsmerter, orofaryngealblommer, tetthet i halsen)	Svært vanlige	Vanlige
	Fatigue	Vanlige	Vanlige
	Asteni (inkludert muskelsvakhet)		Mindre vanlige
	Smerter på injeksjonsstedet (inkludert ubehag på infusjonsstedet)	Mindre vanlige	Sjeldne
Undersøkelser	Redusert hemoglobin (inkludert redusert antall røde blodceller, nedsatt hematokrit), Positiv (direkte) Coombs test, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt laktatdehydrogenase i blod	Vanlige	Mindre vanlige

^β Frekvensen er beregnet basert på studier fullført før implementering av steget med immunoaffinitetskromatografi med reduksjon av isoagglutinin (IAC) i Privigen-produksjonen. I en sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS): «Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US» som vurderte data om 7 759 pasienter som fikk Privigen og identifiserte

4 tilfeller av hemolytisk anemi etter IAC versus 9 439 pasienter som fikk Privigen og identifiserte 47 tilfeller av hemolytisk anemi før IAC (baseline), ble det vist 89 % statistisk signifikant reduksjon i den generelle hyppigheten for sannsynlig hemolytisk anemi basert på et forekomstforhold på 0,11 justert for innlagte/polikliniske pasienter, alder, kjønn, Privigen-dose og indikasjon for Privigen-bruk (ensidig p-verdi <0,01). Sannsynlige tilfeller av hemolytisk anemi ble ved utskrivning fra sykehuset angitt med en internasjonal sykdomsklassifiseringskode ICD-9 eller ICD-10 (International Classification of Disease), som er spesifikk for hemolytisk anemi. Sannsynlige tilfeller av hemolytisk anemi bestod av en uspesifisert transfusjonsreaksjon som ble identifisert ved hjelp av utskrivningskode ICD-9 eller ICD-10 eller ved gjennomgang av beskrivelser av sykehusutgifter i tidvis forbindelse med et haptoglobin, en direkte antiglobulintest eller indirekte antiglobulin utført under behandlingen av hemolytisk anemi.

Se pkt. 4.4 når det gjelder ytterligere detaljer om risikofaktorer og sikkerhetsinformasjon med hensyn til overførbare agens.

Pediatrik populasjon

I kliniske studier med Privigen hos pediatriske pasienter var det ingen forskjell i frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene mellom barn og voksne. I rapporter etter markedsføring er det sett at andelen av hemolysetilfeller i forhold til alle rapporterte tilfeller hos barn er litt større enn hos voksne. Se pkt. 4.4 for detaljer vedrørende risikofaktorer og anbefalinger for overvåking.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre væskeoverbelastning og hyperviskositet, særlig hos risikopasienter, inkludert eldre eller pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsæra og immunglobuliner: Immunglobuliner, normal human, til intravaskulær bruk, ATC-kode: J06BA02.

Normalt humant immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum av antistoffer mot infeksjøs agens.

Normalt humant immunglobulin inneholder IgG-antistoffer som finnes i normalbefolkningen. Det tilberedes vanligvis av oppsamlet plasma fra minst 1000 donorer. Det har en fordeling av immunglobulin G-subklasser som er nær proporsjonalt med det som finnes i nativt humant plasma. Adekvate doser av dette legemidlet kan gjenopprette abnormt lave nivåer av immunglobulin G til et normalt område og dermed hjelpe mot infeksjoner.

Virkningsmekanismen for andre indikasjoner enn substitusjonsbehandling er ikke fullstendig klarlagt, men omfatter immunmodulerende virkninger.

Sikkerhet og effekt av Privigen ble evaluert i 7 prospektive, åpne, enkeltarmede, multisenterstudier som ble gjennomført i Europa (ITP-, PID- og CIDP-studier), Japan (PID- og CIDP-studier) og i USA (PID- og CIDP-studier).

Ytterligere sikkerhetsdata ble samlet inn i en sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS), en multisenter observasjonsstudie av pasienter med ulike immunologiske tilstander som ble utført i USA.

PID

I den pivotale PID-studien deltok i alt 80 pasienter mellom 3 og 69 år. 19 barn (3 til 11 år), 12 ungdommer (12 til 16 år) og 49 voksne ble behandlet med Privigen i 12 måneder. 1038 infusjoner ble administrert, 272 (hos 16 pasienter) i 3-ukersplanen og 766 (hos 64 pasienter) i 4-ukersplanen. Medianverdien for administrert dose i 3-ukers og 4-ukers behandlingsplan var nesten identiske (428,3 kontra 440,6 mg IgG/kg kroppsvekt). I PID-forlengelsesstudien deltok i alt 55 pasienter mellom 4 og 81 år. 13 barn (3 til 11 år), 8 ungdommer (12 til 15 år) og 34 voksne ble behandlet med Privigen i 29 måneder. 771 infusjoner ble administrert og medianverdien for administrert dose var 492,3 mg IgG/kg kroppsvekt.

ITP

Ved den pivotale ITP-studien ble i alt 57 pasienter mellom 15 og 69 år behandlet med 2 infusjoner av Privigen, til sammen 114 infusjoner. Planlagt dose på 1 g/kg kroppsvekt per infusjon ble nøye overholdt hos alle pasienter (median 2 g IgG/kg kroppsvekt).

I den andre ITP-studien ble 57 pasienter med ITP (baseline blodplattetall $\leq 30 \times 10^9 / l$) i alderen 18 til 65 behandlet med Privigen med 1 g/kg kroppsvekt. På dag 3 kunne pasientene få en ny dose på 1 g/kg kroppsvekt. For pasienter med blodplattetall på $< 50 \times 10^9 / l$ på dag 3 var den andre dosen obligatorisk. Totalt økte blodplattetallene minst én gang til $\geq 50 \times 10^9 / l$ innen 6 dager etter den første infusjonen, hos 42 pasienter (74 %), noe som var godt innenfor det forventede området. En ny dose hos pasienter med blodplattetall $\geq 50 \times 10^9 / l$ etter den første dosen gav en relevant tilleggseffekt med hensyn til høyere og mer varig økning i blodplattetall sammenlignet med en enkelt dose. 30 % av pasienter med blodplattetall $< 50 \times 10^9 / l$ etter den første dosen, viste en blodplaterespons på $\geq 50 \times 10^9 / l$ etter den obligatoriske andre dosen.

CIDP

I den første CIDP-studien, en prospektiv, åpen multisenterstudie (Privigen impact on mobility and autonomy, PRIMA studien), ble 28 pasienter (13 pasienter som tidligere hadde fått IVIg og 15 pasienter som ikke hadde fått IVIg) behandlet med startdose av Privigen på 2 g/kg kroppsvekt, gitt over 2–5 dager, etterfulgt av 6 vedlikeholdsdoser på 1 g/kg kroppsvekt over 1–2 dager hver 3. uke. Tidligere behandlede pasienter ble tatt av IVIg inntil bekreftet forverring før Privigenbehandling ble igangsatt. På den justerte 10-trinns INCAT-skalaen (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) ble det observert en klinisk viktig forbedring på minst ett trinn fra baseline til behandlingsuke 25 hos 17 av 28 pasienter. Responsraten på INCAT var 60,7 % (95 % konfidensintervall [42,41, 76,4]). 9 pasienter responderte innen uke 4 etter å ha fått den innledende induksjonsdosen, 16 pasienter responderte etter uke 10.

Muskelstyrke som målt av MRC (Medical Research Council)-score ble forbedret hos alle pasienter med 6,9 poeng (95 % konfidensintervall [4,11, 9,75], hos tidligere behandlede pasienter med 6,1 poeng (95 % konfidensintervall [2,72, 9,44]) og hos ubehandlede pasienter med 7,7 poeng (95 % konfidensintervall [2,89, 12,44]). MRC respondent-rate hadde en økning på minst 3 poeng og var 84,8 %, noe som var lignende tidligere behandlede (81,5 % [58,95, 100,00]) og ubehandlede (86,7 % [69,46, 100,00]) pasienter. Hos pasienter definert som INCAT-ikke-respondenter var muskelstyrken forbedret med 5,5 poeng (95 % konfidensintervall [0,6, 10,2]) sammenlignet med INCAT-respondenter (7,4 poeng (95 % konfidensintervall [4,0, 11,7])).

I en annen prospektiv, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH-studien), ble 207 pasienter med CIDP behandlet med Privigen i studiens pre-randomiseringsfase. Pasienter, som tidligere hadde fått behandling med IVIg i minst 8 uker og som hadde en IVIg-avhengighet bekreftet gjennom klinisk tydelig forverring i løpet av en IVIg avvenningsfase på opptil 12 uker, fikk en startdose med Privigen på 2 g/kg kroppsvekt etterfulgt av opptil 4 vedlikeholdsdoser med Privigen på 1 g/kg kroppsvekt hver 3. uke i opptil 13 uker. Etter en klinisk forverring under IVIg-avvenning, ble klinisk forbedring av CIDP primært definert som en reduksjon på ≥ 1 poeng på den justerte INCAT-skåren. Ytterligere tegn på CIDP-forbedring var en økning i R-ODS-skår (Rasch-built Overall Disability Scale) på ≥ 4 poeng, en gjennomsnittlig økning i

gripestyrke på ≥ 8 kPa eller en økning i totalskår på MRC-skalaen på ≥ 3 poeng. Totalt viste 91 % av pasientene (188 pasienter) forbedring i minst ett av kriteriene over innen uke 13.

I henhold til justert INCAT-skår, var responsraten 72,9 % innen uke 13 (151/207 pasienter), og 149 pasienter responderte allerede innen uke 10. Totalt 43 av de 207 pasientene oppnådde en bedre CIDP-status, evaluert ved justert INCAT-skår, sammenlignet med CIDP-statusen ved studiestart.

Gjennomsnittlig forbedring på slutten av behandlingsperioden sammenlignet med referansebesøk var 1,4 poeng i PRIMA-studien (1,8 poeng hos pasienter tidligere behandlet med IVIg) og 1,2 poeng i PATH-studien.

I PRIMA-studien var prosentandelen respondenter i total MRC-skår (Medical Research Council) (definert som en økning på ≥ 3 poeng) 85 % (87 % hos pasienter ikke behandlet med IVIg og 82 % hos pasienter tidligere behandlet med IVIg) og i PATH-studien var andelen 57 %. Total median tid til første respons i MRC totalskår i PRIMA-studien var 6 uker (6 uker hos pasienter ikke behandlet med IVIg og 3 uker hos pasienter tidligere behandlet med IVIg) og 9,3 uker i PATH-studien. MRC totalskår i PRIMA ble forbedret med 6,9 poeng (7,7 poeng for pasienter ikke behandlet med IVIg og 6,1 poeng for pasienter tidligere behandlet med IVIg) og med 3,6 poeng i PATH-studien.

Gripestyrken i den dominante hånden ble forbedret med 14,1 kPa (17,0 kPa hos pasienter ikke behandlet med IVIg og 10,8 kPa hos pasienter tidligere behandlet med IVIg) i PRIMA-studien, mens gripestyrken i den dominante hånden ble forbedret med 12,2 kPa i PATH-studien. For den ikke-dominante hånden ble lignende resultater observert i både PRIMA- og PATH-studien.

Effekt- og sikkerhetsprofil i PRIMA- og PATH-studien hos CIDP-pasienter var generelt sett sammenlignbare.

Sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS)

I en observasjonsbasert, sykehusbasert kohort sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS) ble risikoen for hemolytisk anemi etter Privigen-behandling evaluert hos pasienter med ulike immunologiske tilstander fra 1. januar 2008 til 30. april 2019. Risikoen for hemolytisk anemi ble vurdert før (baseline) og etter implementeringen av et risikominimeringstiltak, introduksjonen av steget med immunoaffinitetskromatografi (IAC) i produksjonsprosessen for Privigen. Sannsynlige tilfeller av hemolytisk anemi ble ved utskrivning fra sykehuset angitt med ICD-9 eller ICD-10, som er en spesifikk kode for hemolytisk anemi. (Sannsynlige tilfeller av hemolytisk anemi bestod av en uspesifisert transfusjonsreaksjon som ble identifisert ved hjelp av utskrivningskode ICD-9 eller ICD-10 eller ved gjennomgang av beskrivelser av sykehusutgifter i tidvis forbindelse med et haptoglobin, en direkte antiglobulintest eller indirekte antiglobulin utført under behandlingen av hemolytisk anemi).

En statistisk signifikant ratereduksjon på 89 % hemolytisk anemi (basert på et forekomstforhold på 0,11; justert for innlagte/polikliniske pasienter, alder, kjønn, Privigen-dose og indikasjon for Privigen- bruk; ensidig p-verdi $<0,01$) ble observert etter implementering av IAC-steget sammenlignet med baseline:

	Baseline	IAC
Periode ^d	1. januar 2008 – 31. desember 2012	1. oktober 2016 – 30. april 2019
Median anti-A-titere ^e	1:32	1:8
Median anti-B-titere ^e	1:16	1:4
Sannsynlige tilfeller av hemolytisk anemi ^a	47	4
Pasientantall (n)	n = 9 439	n = 7 759

Ubehandlet insidensrate for sannsynlig hemolytisk anemi ^α per 10 000 pasientdager i faresonen	0,74 95 % KI ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95 % KI: 0,02-0,20
Reduksjon av insidensrate for sannsynlig hemolytisk anemi ^α versus baseline	-	89 %
Justert [□] forekomstforhold for hemolytisk anemi versus baseline	-	0,11 95 % KI: 0,04–0,31, ensidig p-verdi: <0,01

^φ Utelukkelse av donorer med humant blodplasma med høye anti-A-titere utført mellom 1. oktober 2013 og 31. desember 2015 som et innledende risikominimeringstiltak for hemolytisk anemi, indikerte 38 % reduksjon i forekomsten for sannsynlig hemolytisk anemi versus baseline og ble deretter erstattet med IAC-steget i produksjonsprosessen for Privigen, som angitt ovenfor.

^ε Median isoagglutinin-titere målt med direkte testmetode i henhold til Ph.Eur

^α Tilfeller av sannsynlig hemolytisk anemi: angitt ved utskrivning fra sykehuset med ICD-9 eller ICD-10, som er en spesifikk kode for hemolytisk anemi, og forekomsten i tidsintervallet fra den første infusjonen opptil 30 dager etter den siste infusjonen, hvis >1 Privigen-infusjoner ble administrert

[&] Konfidensintervall

[□] Justert for: innlagte/polikliniske pasienter, alder, kjønn, Privigen-dose og indikasjon for Privigen-bruk

Reduksjonen av forekomstraten for sannsynlig hemolytisk anemi etter IAC-implementering versus baseline var spesielt uttalt hos pasienter som ble behandlet med Privigen-doser $\geq 0,75$ g/kg kroppsvekt.

I tillegg ble det identifisert 28 pediatriske pasienter med CIDP <18 år under hele studieperioden fra 1. januar 2008 til 30. april 2019. Ingen pediatriske pasienter med CIDP gitt ved totalt 486 Privigen-administreringer fikk hemolytisk anemi, AMS, akutt nyresvikt, alvorlig anafylaktisk reaksjon eller en tromboembolisk hendelse. To pasienter fikk en moderat anafylaktisk reaksjon, noe som tilsvarer 0,4 % av alle Privigen-administreringer.

Pediatrisk populasjon

Det ble ikke observert forskjeller i farmakodynamiske egenskaper og sikkerhetsprofilen mellom voksne og pediatriske studiepasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Normalt humant immunglobulin er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs tilførsel.

Distribusjon

Det distribueres relativt hurtig mellom plasma og ekstravaskulær væske, etter ca. 3–5 dager er likevekt nådd mellom intra- og ekstravaskulære kompartenter.

Eliminasjon

IgG og IgG-komplekser brytes ned i cellene i det retikuloendoteliale system. Halveringstiden kan variere fra pasient til pasient. Farmakokinetiske parametre for Privigen ble fastsatt i en klinisk studie på PID-pasienter (se pkt. 5.1). Femogtyve pasienter (i alderen 13–69 år) deltok i den farmakokinetiske vurderingen. I denne studien var median halveringstid for Privigen hos pasienter med PID på 36,6 dager. En annen studie ble gjennomført på tretten PID-pasienter (i alderen 3–65 år). I denne studien var median halveringstid for Privigen 31,1 dager (se tabellen nedenfor).

Farmakokinetiske parametre for Privigen i PID-pasienter

Parameter	Nøkkelstudie (N=25) ZLB03_002CR Median (Ømråde)	Forlengelsesstudie (N=13) ZLB05_006CR Median (Ømråde)
C _{max} (peak, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C _{min} (bunnverdi, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (3-ukers skjema) 9,4 (7,3-13,2) (4-ukers skjema)
t _½ (dager)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C_{max}, maksimum serumkonsentrasjon; C_{min}, bunn (minimumsnivå) serumkonsentrasjon; t_½, halveringstid for eliminerings

Pediatrisk populasjon

Det ble ikke sett forskjeller i farmakokinetiske parametre mellom voksne og pediatriske studiepasienter med PID. Det finnes ingen data vedrørende farmakokinetiske egenskaper hos pediatriske pasienter med CIDP.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er normale bestanddeler av menneskekroppen. L-prolin er en fysiologisk, ikke-essensiell aminosyre.

Sikkerheten for Privigen er vurdert i flere prekliniske studier, med særlig referanse til hjelpestoffet L-prolin. Enkelte publiserte studier angående hyperprolinemi har vist at høye doser av L-prolin over lang tid påvirker hjerneutvikling hos veldig unge rotter. Det ble likevel ikke observert effekt på hjerneutvikling i studier med doser i samsvar med kliniske indikasjoner for Privigen. Prekliniske data har ikke vist spesiell risiko for mennesker ut fra sikkerhetsfarmakologiske studier og toksisitetsstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-prolin
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, fortynningsmidler eller oppløsningsmidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Stabilitet etter første åpning:

Når hetteglasset er åpnet skal innholdet brukes umiddelbart. Oppløsningen inneholder ikke konserveringsmiddel, og Privigen må derfor injiseres umiddelbart.

Stabilitet etter fortynning:

Hvis produktet er fortynnet til lavere konsentrasjoner (se pkt. 6.6), anbefales umiddelbar bruk etter fortynningen. I-bruk-stabiliteten til Privigen etter fortynning med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon på 50 mg/ml (5 %) er påvist å vare i 10 dager ved 30 °C, men det mikrobielle forurensningsaspektet ble ikke undersøkt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen med legemidlet og etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 ml oppløsning i ett enkelt hetteglass (type I-glass), med propp (av elastomer), en hette (krympehette i aluminium), skive til å vippe av (plast), merking med påsatt oppheng.

50 eller 100 ml oppløsning i ett enkelt hetteglass (type I- eller II-glass), med propp (av elastomer), en hette (krympehette i aluminium), skive til å vippe av (plast), merking med påsatt oppheng.

200 eller 400 ml oppløsning i ett enkelt hetteglass (type II-glass), med propp (av elastomer), en hette (krympehette i aluminium), skive til å vippe av (plast), merking med påsatt oppheng.

Pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Privigen leveres som bruksklar oppløsning i hetteglass til engangsbruk. Preparatet skal bringes til romtemperatur (25° C) før bruk. Privigen skal administreres gjennom et infusjonssett med ventil. Skylling av infusjonsslangene med fysiologisk saltvannsoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning tillates. Proppen skal alltid gjennomhulles i midten, innenfor det avmerkede området.

Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende og fargeløs eller svakt gul. Oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler, skal ikke brukes.

Hvis fortynning er ønsket, anbefales 5 % glukoseoppløsning. For å få en immunglobulinoppløsning med 50 mg/ml (5 %), bør Privigen 100 mg/ml (10 %) fortynnes med et likt volum av 5 % glukoseoppløsning. Aseptisk teknikk må følges nøye under fortynning av Privigen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2008
Dato for siste fornyelse: 28. november 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) aktive virkestoff(er)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Sveits

eller

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjonervedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- Når innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Privigen 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.
normalt humant immunglobulin (IVIg).

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder:

Normalt humant immunglobulin 100 mg

Renhet IgG $\geq 98 \%$

IgA ≤ 25 mikrogram

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Skal settes i øvre høyre hjørne på forsiden av esken for å angi totalinnhold og volum for beholderen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-prolin, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning (10 %)

Inneholder 1 hetteglass.

Inneholder 3 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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 (pakningsstørrelse med 3 hetteglass)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakningsstørrelse med 3 hetteglass)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Privigen 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.
normalt humant immunglobulin (IVIg).

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder:

Normalt humant immunglobulin 100 mg. Renhet IgG \geq 98 %. IgA \leq 25 mikrogram.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Skal settes i øvre høyre hjørne på merkingen for å angi totalinnhold og volum for beholderen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-prolin, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, oppløsning (10 %).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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 (pakningsstørrelse med 3 hetteglass)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakningsstørrelse med 3 hetteglass)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Privigen 100 mg/ml (10 %) infusjonsvæske, oppløsning normalt humant immunglobulin (IVIg)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Privigen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Privigen
3. Hvordan du bruker Privigen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Privigen
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Privigen er og hva det brukes mot

Hva Privigen er

Privigen tilhører en klasse av legemidler som kalles normale humane immunglobuliner. Immunglobuliner kalles også for antistoffer og er blodproteiner som hjelper kroppen din til å bekjempe infeksjoner.

Hvordan Privigen virker

Privigen inneholder immunglobuliner som er laget av blod fra friske personer. Legemidlet virker på nøyaktig samme måte som de immunglobulinene som forekommer naturlig i menneskers blod.

Hva Privigen brukes mot

Privigen brukes til behandling av voksne og barn (0-18 år) i følgende situasjoner:

A) For å øke unormalt lave immunglobulinnivåer i blodet ditt til normale nivåer (substitusjonsbehandling):

1. Pasienter som er født med en redusert eller manglende evne til å produsere immunglobuliner (primær immunsvikt (PID)).
2. Pasienter med ervervet immunsvikt (SID) som har alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt eller et IgG serumnivå på <4 g/l.

B) Til behandling av visse betennelsessykdommer (immunmodulering). Det finnes 5 grupper:

1. Pasienter som ikke har tilstrekkelig antall blodplater (primær immun trombocytopeni (ITP) og som har høy blødningsrisiko eller som skal gjennomgå en operasjon i nær fremtid.
2. Pasienter med Guillain-Barrés syndrom. Dette er en akutt sykdom som karakteriseres ved inflammasjon i perifere nerver som forårsaker alvorlig muskelsvekkelse, først og fremst i bein og armer.
3. Pasienter med Kawasakis sykdom. Dette er en akutt sykdom som hovedsakelig rammer små barn. Sykdommen kjennetegnes ved inflammasjon i kroppens blodkar.

4. Pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende nevropati (CIDP). Dette er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved inflammasjon i de perifere nerver som gir muskelsvakhet og/eller nummenhet, hovedsakelig i ben og armer.
5. Pasienter med multifokal motorisk nevropati (MMN). Dette er en langsomt progredierende sykdom i de motoriske nervene med svekkelse i armer og ben.

2. Hva du må vite før du mottar Privigen

➔ Les nøye gjennom dette avsnittet. Du og legen din må ta disse opplysningene i betraktning før du får Privigen.

Bruk **IKKE** Privigen:

- dersom du er allergisk overfor humane immunglobuliner eller prolin.
- dersom du har utviklet antistoffer mot immunglobuliner av type IgA i blodet.
- dersom du lider av hyperprolinemi, type I eller II (en genetisk lidelse som forårsaker høye nivåer av aminosyren prolin i blodet). Dette er en ytterst sjelden lidelse. Bare et fåtall familier i hele verden vites å ha denne sykdommen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvilke omstendigheter øker risikoen for bivirkninger?

- ➔ Du må snakke med legen eller helsepersonellet før behandlingen hvis minst en av disse omstendighetene gjelder for deg:
- Du tar dette legemidlet i høye doser enten i løpet av 1 dag eller over flere dager og du har blodgruppe A, B eller AB og/eller du har en underliggende inflammatorisk tilstand. Under disse omstendighetene er det hyppig rapportert at immunglobuliner øker risikoen for nedbryting av røde blodceller (hemolyse).
 - Du er overvektig, er eldre, har diabetes, har vært sengeliggende i lang tid, har høyt blodtrykk, har lavt blodvolum (hypovolemi), har problemer med blodårene (vaskulær sykdom), har økt tendens for blodpropp (trombofili eller trombotiske episoder) eller har en sykdom eller en tilstand som gjør at blodet ditt blir tykkere (svært tykflytende blod). Under disse omstendighetene kan immunglobuliner øke risikoen for hjerteslag (hjerteinfarkt), slag, blodpropp i lungene (lungeemboli) eller blokkering av dypt blodkar i benet, selv om det er sjeldent.
 - Du har diabetes. Selv om Privigen ikke inneholder sukker kan det bli fortynnet med en spesiell sukkeroppløsning (5 % glukose) som kan påvirke blodsukkernivået.
 - Du har eller har tidligere hatt nyreproblemer eller tar legemidler som kan skade nyrene dine (nefrotoksiske legemidler). Under disse omstendighetene kan immunglobuliner øke risikoen for alvorlig hurtig tap av nyrefunksjonen (akutt nyresvikt), selv om det er sjeldent. Tap av nyrefunksjon med dødelig utgang har forekommet i isolerte hemolyse-relaterte tilfeller.

Hva slags overvåking er påkrevet under infusjonen?

Av hensyn til din sikkerhet vil Privigenbehandlingen foregå under oppsyn av legen eller helsepersonell. Du vil vanligvis holdes under oppsikt gjennom hele infusjonen og i minst 20 minutter etterpå. Under visse omstendigheter vil spesielle forholdsregler kunne være påkrevet. Eksempler på slike omstendigheter er:

- du får Privigen med høy infusjonshastighet eller
 - du får Privigen for første gang eller etter et langt opphold i behandlingen (f. eks. flere måneder)
- I slike tilfeller vil du bli fulgt nøye under hele infusjonsperioden og i minst en (1) time etterpå.

Når kan nedsatt hastighet eller stans av infusjonen være påkrevet?

- Du kan være allergisk (overfølsom) mot immunglobuliner uten å være klar over det. Virkelige allergiske reaksjoner er imidlertid sjeldne. De kan forekomme selv om du tidligere har fått humant immunglobulin og har tålt det godt. De kan særlig oppstå hvis du har utviklet

antistoffer mot immunglobuliner av typen IgA. I slike sjeldne tilfeller kan allergiske reaksjoner som plutselig blodtrykksfall eller sjokk forekomme (se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger").

- I svært sjeldne tilfeller kan transfusjonrelatert akutt lungeskade (TRALI) oppstå etter administrasjon av immunglobuliner. Dette vil føre til ikke-hjarterelatert opphopning av væske i små luftblærer i lungene (alveolene), ikke-kardiogent lungeødem. TRALI kjennetegnes av alvorlige pustevansker (respirasjonsplager), blålig hud (cyanose), unormalt lavt oksygeninnhold i blodet (hypoksi), nedsatt blodtrykk (hypotensjon) og økt kroppstemperatur (feber). Symptomene oppstår vanligvis under eller innen 6 timer etter behandling.
 - ➔ Hvis du merker en slik reaksjon under Privigen-infusjonen, må du umiddelbart gi beskjed til legen. Han eller hun vil bestemme om infusjonshastigheten skal senkes eller infusjonen skal stanses helt.

Blodprøver

- ➔ Fortell legen din om Privigen-behandlingen du får før det tas blodprøver.

Resultatene av visse blodprøver (serologiprøver) kan bli påvirket i en viss tid etter at du har fått Privigen.

Informasjon om sikkerhet med tanke på infeksjoner

Privigen lages av humant blodplasma (dette er væskedelen av blodet).

Når det fremstilles legemidler av humant blod eller plasma, brukes det forskjellige metoder for å forhindre at smitte overføres til pasientene. Disse omfatter:

- Nøye utvalg av blod- og plasmagivere slik at risiko for infeksjoner utelukkes,
- Hver enkelt donasjon og alt innsamlet plasma testes med henblikk på virus/infeksjoner,
- Inklusjon av trinn i behandlingsprosessen av blod eller plasma som deaktiverer eller fjerner virus.

Til tross for dette kan ikke faren for overføring av smitte fullstendig utelukkes ved bruk av legemidler som er tilberedt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ethvert ukjent eller nyoppstått virus eller andre typer smitte.

Metodene som brukes anses å være effektive mot kappekleddede virus slik som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus og for ikke-kappekleddede hepatitt A- og B19-virus.

Immunglobuliner er ikke forbundet med hepatitt A- eller parvovirus B19-infeksjoner, muligens fordi antistoffer mot disse infeksjonene, som finnes i produktet, er beskyttende.

- Det anbefales sterkt at hver gang du får en dose Privigen må navn og batchnummer på produktet noteres, slik at det holdes oversikt over hvilke batcher som er brukt.

Andre legemidler og Privigen

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Samtidig bruk av legemidler som øker utskillelsen av vann fra kroppen (loop-diuretika) bør unngås ved behandling med Privigen. Legen din vil avgjøre om du skal bruke eller fortsette behandlingen med loop-diuretika.

Vaksiner

- ➔ Gi beskjed til vaksinasjonslegen om Privigen-behandlingen før du får vaksiner.

Etter at du har fått Privigen, kan effekten av visse vaksiner være nedsatt. Dette gjelder vaksiner med levende hemmede virus, slike som vaksiner mot meslinger, kuma, røde hunder og vannkopper. Slike vaksiner bør utsettes i minst tre måneder etter siste infusjon med Privigen. Når det gjelder meslingevaksine, vil risikoen for nedsatt effekt kunne vedvare i opp til 1 år. Derfor bør vaksinasjonslegen sjekke effekten av meslingevaksinen.

Graviditet og amming

- ➔ Snakk med lege eller helsepersonell før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil bestemme om du kan få Privigen under graviditeten eller så lenge du ammer.

Likevel har legemidler som inneholder antistoffer vært brukt til gravide og ammende kvinner. Langtidserfaring har vist at det ikke kan forventes skadelige virkninger under graviditeten eller på det nyfødte barnet.

Hvis du får Privigen så lenge du ammer, vil antistoffene i dette legemidlet også finnes i morsmelken. Dermed vil også fosteret kunne få de beskyttende antistoffene.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter kan oppleve virkninger som svimmelhet eller kvalme under behandlingen med Privigen som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis dette skjer deg skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner til virkningene er borte.

Privigen inneholder prolin

Du må ikke bruke legemidlet hvis du lider av hyperprolinemi (se også pkt. 2 "Hva du må vite før du får Privigen").

- ➔ Gi beskjed til legen før behandlingen.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 2,3 mg natrium (finnes i bordsalt) i 100 ml. Dette tilsvarer 0,12 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Privigen

Privigen er kun beregnet til infusjon i en vene (intravenøs infusjon). Privigen skal vanligvis gis av legen eller av helsepersonellet. Legen vil beregne den korrekte dosen du skal bruke etter å ha vurdert vekten din og spesielle omstendigheter listet opp i avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» og respons på behandlingen. Beregning av dosen til barn og unge pasienter er ikke forskjellig fra voksne pasienter. I begynnelsen av infusjonen får du Privigen i en langsom infusjonshastighet. Hvis du tåler dette godt, kan legen gradvis øke infusjonshastigheten.

Dersom du tar for mye av Privigen

Det er svært usannsynlig at overdosering vil inntreffe fordi Privigen vanligvis administreres under medisinsk tilsyn. Hvis du til tross for dette skulle få for mye Privigen, vil blodet kunne bli for tykt (hyperviskøst) som kan øke risikoen for å utvikle blodpropper. Det vil særlig kunne inntreffe hvis du er i en risikogruppe, for eksempel hvis du er eldre eller hvis du lider av hjerte- eller nyresykdom. Gi beskjed til legen dersom du vet at du har medisinske problemer.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mulige bivirkninger kan reduseres eller unngås helt ved at Privigen gis med lav infusjonshastighet. Slike bivirkninger kan forekomme selv om du tidligere har fått humant immunglobulin og har tålt det godt.

I sjeldne og isolerte tilfeller er følgende bivirkninger rapportert med immunglobulinpreparater:

- alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som for eksempel hurtig blodtrykksfall eller anafylaktisk sjokk (f.eks. kan du føle deg ør, svimmel, besvime hvis du står, kalde hender og føtter, føle

unormale hjerteslag eller brystmerter eller få tåkesyn), selv om du ikke har vist overfølsomhet ved tidligere infusjoner

- ➔ Hvis du merker en slik reaksjon under Privigen-infusjonen, må du umiddelbart gi beskjed til legen. Han eller hun vil bestemme om infusjonshastigheten skal senkes eller infusjonen skal stanses helt.
- dannelse av blodpropper som kan føres videre i blodsirkulasjonen (tromboemboliske reaksjoner) og som kan medføre f.eks. myokardinfarkt (f.eks. når du får plutselige brystmerter eller kortpustethet), slag (f.eks. når du får plutselig muskelsvakhet, følelseløshet og/eller balanseproblemer, nedsatt oppmerksomhet eller talevansker), blodpropper i lungearteriene (f.eks. når du har brystmerter, pustevansker eller hoster opp blod), dyp venetrombose (f.eks. når du opplever rødming, føler deg varm, smerte, ømhet eller hevelse i ett eller begge ben).
- brystmerter, brystubehag, smertefull åndedrett på grunn av transfusjonsrelatert lungeskade (TRALI)
 - ➔ Hvis du merker noen av symptomene ovenfor må du umiddelbart gi beskjed til legen. Alle som opplever slike symptomer, skal umiddelbart transporteres til et akuttmottak for vurdering og behandling.
- forbigående ikke-infeksiøs hjernehinnebetennelse (reversibel aseptisk meningitt)
 - ➔ Fortell det umiddelbart til lege eller helsepersonell hvis du får en stiv nakke sammen med ett eller flere av følgende symptomer: feber, kvalme, oppkast, hodepine, unormal lysfølsomhet, mentale forstyrrelser
- økning i kreatininnivået i blodet
- proteinuri
- akutt nyresvikt
- forbigående fall i antallet røde blodlegemer (reversibel hemolytisk anemi/hemolyse), anemi, leukopeni, anisocytose (inkludert mikrocytose).

Bivirkninger observert i kontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er presentert i rekkefølge med avtagende frekvens:

Svært vanlige (kan forekomme ved mer enn 1 av 10 pasienter):

Hodepine (inkludert hodepine med smerter i bihulene, migrene, ubehag i hodet, spenningshodepine), smerter (inkludert ryggmerter, smerter i armer og ben, smerter i ledd og knokler (artralgi), nakkesmerter, ansiktssmerter), feber (inkludert frysninger), influensalignende sykdom (inkludert rennende nese (nasofaryngitt), sår hals (faryngolaryngeale smerter), blemmer i munn og hals (orofaryngeale blemmer), tetthet i halsen).

Vanlige (kan forekomme ved opptil 1 av 10 pasienter):

Forbigående lavere antall røde blodceller (anemi), nedbryting av røde blodceller (hemolyse inkludert hemolytisk anemi)^β, nedsatt antall hvite blodceller (leukopeni), overfølsomhet, svimmelhet (inkludert vertigo), høyt blodtrykk (hypertensjon), rødming (inkludert hetetokter, hyperemi), hypotensjon (inkludert lavt blodtrykk), kortpustethet (dyspné inkludert brystmerter, brystubehag, smerter ved pusting), urolig mage (kvalme), oppkast, løs mage (diaré), magesmerter, hudlidelser (inkludert utslett, kløe (pruritus), elveblest (urtikaria), utslett med fargeforandring(makler) og små knuter (papler), rødhet i huden (erytem), hudavskalling, muskelsmerter (inkludert kramper og stivhet), tretthet (fatigue), fysisk svakhet (asteni), svakhet i musklene. Rutinemessige laboratorietester kan vanligvis påvise endringer i leverfunksjon (hyperbilirubinemi) samt endringer i blodverdier (f.eks. positiv (direkte) Coombs test), økte nivåer av alaninaminotransferase (ALAT), økte nivåer av aspartataminotransferase (ASAT) og økte nivåer av laktatdehydrogenase i blod).

Mindre vanlige (kan forekomme ved opptil 1 av 100 pasienter):

Forbigående ikke-infeksiøs hjernehinnebetennelse (reversibel aseptisk meningitt), uregelmessig form på røde blodceller (mikroskopiske funn), forekomst av høyt antall blodplater i blodet (trombocytose), tretthet (fatigue), skjelving (tremor), hjertebank (palpitasjoner), unormalt rask hjerterytme (takykardi), blodpropp (tromboemboliske hendelser), manglende blodforsyning til bena som gir smerter ved gange (perifer karsykdom), store mengder serumproteiner i urinen (proteinuri inkludert økt kreatininnivå i blodet), smerter på injeksjonsstedet (inkludert ubehag på infusjonsstedet).

I enkelte tilfeller (erfaringer etter markedsføring), har følgende blitt observert i pasienter behandlet med Privigen: unormalt lave nivåer av visse hvite blodceller kalt nøytrofiler (reduisert nøytrofiltall), livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk), smertefullt å puste på grunn av transfusjonsrelatert lungeskade (TRALI) og akutt nyresvikt.

^β Tilfeller av hemolytisk anemi etter avsluttet kontrollert klinisk studie ble observert ved signifikant redusert hyppighet som følge av forbedringer i produksjonsprosessen for Privigen.

- ➔ Kontakt lege eller helsepersonell dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Det henvises også til pkt. 2 ”Hva du må vite før du mottar Privigen” for ytterligere detaljer om forhold som øker risikoen for bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Privigen

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på pakken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Fordi oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, skal helsepersonellet infundere den snarest mulig etter åpning av hetteglasset
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Privigen

- **Virkestoff** er normalt humant immunglobulin (antistoffer av type IgG). Privigen inneholder 100 mg/ml (10 %) humant protein hvorav minst 98 % er IgG. Omtrentlig prosentandel av IgG underklasser er som følger:
IgG₁ 69 %
IgG₂ 26 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 2 %
Dette legemidlet inneholder spor av IgA (ikke mer enn 25 mikrogram/ml)
- **Andre innholdsstoffer** (hjelpestoffer) er aminosyren prolin, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre eller natriumhydroksid (til pH-justering).

Hvordan Privigen ser ut og innholdet i pakningen

Privigen er en infusjonsvæske.

Oppløsningen er klar eller svakt melkeaktig og fargeløs til svakt gul.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

CSL Behring GmbH

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Nederland

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

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o. -
podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosering og administrasjonsmåte

Oversikt over doseanbefalinger finnes i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		
Primære immunsviktsyndromer (PID)	startdose: 0,4 – 0,8 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 0,2 – 0,8 g/kg kroppsvekt	hver 3. til 4. uke til en når bunnverdi for IgG på minst 6 g/l
Sekundær immunsvikt (som definert i 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg kroppsvekt	hver 3. til 4. uke til en når bunnverdi for IgG på minst 6 g/l
Immunmodulering		
Primær immun trombocytopeni (ITP)	0,8 – 1 g/kg kroppsvekt eller 0,4 g/kg kroppsvekt/dag	på dag 1, eventuelt gjentatt en (1) gang innen 3 dager i 2 til 5 dager
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg kroppsvekt/dag	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg kroppsvekt	én dose i forbindelse med acetylsalisylsyrebehandling
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP)	startdose: 2 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 1 g/kg kroppsvekt	oppdelte doser over 2 til 5 dager hver 3. uke over 1 til 2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	startdose: 2 g/kg kroppsvekt vedlikeholdsdose: 1 g/kg kroppsvekt eller 2 g/kg kroppsvekt	i 2 til 5 påfølgende dager hver 2. til 4. uke eller hver 4. til 8. uke i 2 til 5 dager

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Normalt humant immunglobulin skal gis som intravenøs infusjon med en starthastighet på 0,3 ml/kg kroppsvekt/time i omtrent 30 min. Ved god toleranse kan infusjonshastigheten gradvis økes til 4,8 ml/kg kroppsvekt/time.

Hos PID-pasienter som har vist god toleranse for 4,8 ml/kg kroppsvekt/time, kan infusjonshastigheten gradvis økes til maksimalt 7,2 ml/kg kroppsvekt/time.

Hvis fortykning før infusjon er ønskelig, kan Privigen fortynnes med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon av 50 mg/ml (5 %).

Spesielle forholdsregler

Ved bivirkninger må enten hastigheten reduseres eller infusjonen stanses.

Det anbefales sterkt at hver gang Privigen administreres til en pasient, bør navn og batchnummer på preparatet noteres slik at det kan etableres en kobling mellom pasienten og produktbatchen.

Uforlikeligheter

Dette legemidlet kan ikke blandes med andre legemidler annet enn de som er angitt i avsnittet nedenfor.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet skal bringes til romtemperatur eller kroppstemperatur før bruk. Privigen skal administreres gjennom et infusjonssett med ventil. Proppen skal alltid gjennomhulles i midten, innenfor det avmerkede området.

Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende og fargeløs eller svakt gul. Oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler, skal ikke brukes.

Hvis fortykning er ønsket, anbefales 5 % glukoseoppløsning. For å få en immunglobulinoppløsning av 50 mg/ml (5 %), bør Privigen 100 mg/ml (10 %) fortynnes med et likt volum på glukoseoppløsningen. Aseptisk teknikk må følges nøye under fortykning av Privigen.

Hetteglass skal åpnes under aseptiske forhold, og innholdet må brukes umiddelbart. Oppløsningen inneholder ikke konserveringsmiddel, og Privigen må derfor injiseres så raskt som mulig.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.