

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Privigen 100 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig IV)*

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală 100 mg
(puritate IgG minim 98%)

Fiecare flacon a 25 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 2,5 g

Fiecare flacon a 50 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 5 g

Fiecare flacon a 100 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 10 g

Fiecare flacon a 200 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 20 g

Fiecare flacon a 400 ml soluție conține: imunoglobulină umană normală 40 g

Împărțirea subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Conținutul maxim de IgA este de 25 micrograme/ml.

*Produs din plasmă de la donatori umani.

Excipienți cu efecte cunoscute:

Privigen conține L-prolină aproximativ 250 mmol/l (interval: 210 până la 290).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede sau ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Privigen este o soluție izotonă, cu o osmolaritate aproximativă de 320 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (IDP) cu afectare a sintezei de anticorpi (vezi pct. 4.4).
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienții care prezintă infecții severe sau recurente, ineficacitate a tratamentului antimicrobian și fie anomalii specifice dobândite ale anticorpilor (PSAF)*, fie valori serice ale IgG <4 g/l.

* PSAF = eșecul creșterii de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi IgG la vaccinurile pneumococice polizaharidice și polipeptidice.

Imunomodulare la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Trombocitopenie imună primară (TIP) la pacienți cu risc crescut de sângerare sau anterior unei intervenții chirurgicale, pentru a corecta numărul de trombocite.
- Sindrom Guillain Barré.
- Boală Kawasaki (în asociere cu acidul acetilsalicilic; vezi pct. 4.2).
- Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP). La copiii și adolescenții cu CIDP, există doar o experiență limitată privind utilizarea imunoglobulinelor pe cale intravenoasă.
- Neuropatie motorie multifocală (MMN).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul de substituție trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

Doze

Doza și schema terapeutică se stabilesc în funcție de indicații.

În tratamentul de substituție, este posibil să fie necesar ca doza să fie ajustată individual în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustarea la pacienții cu greutate mică sau la cei supraponderali.

Următoarele scheme terapeutice sunt prezentate ca recomandări.

Tratament de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară (IDP)

Schema terapeutică trebuie să asigure obținerea unei concentrații plasmatice minime a IgG (măsurate înainte de administrarea următoarei perfuzii) de cel puțin 6 g/l sau în intervalul normal de referință pentru vârsta populației. Pentru echilibrare sunt necesare trei până la șase luni de la inițierea tratamentului. Doza inițială recomandată este de 0,4 până la 0,8 g/kg greutate corporală (g. c.) administrată o dată, continuând cu o doză de cel puțin 0,2 g/kg g. c. la interval de 3 până la 4 săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge concentrația plasmatică minimă a IgG de 6 g/l este de aproximativ 0,2 până la 0,8 g/kg g. c./lună. După ce s-a atins starea de echilibru, intervalul dintre administrări variază între 3 până la 4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice minime a IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere incidența infecției. Pentru a reduce rata infecțiilor bacteriene, poate fi necesar să se mărească doza și să se urmărească niveluri mai ridicate.

Imunodeficiențele secundare (așa cum sunt definite la pct. 4.1)

Regimul dozaj trebuie să atingă un nivel minim a IgG (măsurat înainte de următoarea perfuzie) de cel puțin 6g/l sau în intervalul normal de referință pentru vârsta populației. Doza recomandată este de 0,2 - 0,4 g/kg g. c. la interval de trei până la patru săptămâni.

Valorile minime ale IgG trebuie măsurate și evaluate în legătură cu incidența infecției. Doza trebuie ajustată, după cum este necesar, pentru a obține o protecție optimă împotriva infecțiilor, o creștere putând fi necesară la pacienții cu infecție persistentă; o scădere a dozei poate fi luată în considerare atunci când pacientul nu mai prezintă semne de infecție.

Trombocitopenie imună primară (TIP)

Există două scheme de tratament alternative:

- O doză de 0,8 până la 1g/kg g. c. administrată în prima zi; această doză se poate repeta o dată în decurs de 3 zile
- O doză de 0,4 g/kg g. c. administrată zilnic, timp de 2 până la 5 zile.

Tratamentul poate fi repetat în caz de recidivă.

Sindrom Guillain Barré

0,4 g/kg g. c. și zi timp de 5 zile (posibilă repetare a dozei în caz de recidivă).

Boala Kawasaki

O doză de 2,0 g/kg g. c. trebuie administrată ca doză unică.
Pacienții trebuie să utilizeze tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

*Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)**

Doza inițială recomandată este de 2 g/kg g. c., administrată fracționat, timp de 2 până la 5 zile consecutive, ulterior administrându-se doze de menținere de 1 g/kg g. c., timp de 1 până la 2 zile consecutive, la interval de 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul este eficient, tratamentul pe termen lung trebuie să fie supus aprobării medicilor pe baza răspunsului pacientului și a răspunsului de întreținere. Este posibil ca dozajul și intervalele să fie adaptate în funcție de evoluția individuală a bolii.

Neuropatie motorie multifocală (MMN)

Doza inițială: 2 g/kg administrată în decursul a 2-5 zile consecutive.

Doza de întreținere: 1 g/kg la interval de 2 până la 4 săptămâni sau 2 g/kg la interval de 4-8 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu. Dacă se observă un efect insuficient al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul este eficient, decizia de tratament pe termen lung trebuie luată de medic, în funcție de răspunsul pacientului. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi adaptate în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Indicație	Doza	Frecvența injectărilor
Tratament de substituție		
Imunodeficiențele primare (IDP)	doza inițială: 0,4 – 0,8 g/kg g.c.	la interval de 3 până la 4 săptămâni pentru a obține concentrații plasmatice minime ale IgG de cel puțin 6 g/l
	doza de menținere : 0,2 – 0,8 g/kg g.c.	
Imunodeficiențele secundare (așa cum sunt definite la pct. 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg g.c.	la interval de 3 până la 4 săptămâni pentru a obține concentrații plasmatice minime ale IgG de cel puțin 6 g/l
Imunomodulare Trombocitopenie imună primară (TIP)	0,8 – 1 g/kg g.c.	în prima zi, cu posibilitate de repetare o dată în decurs de 3 zile
	sau 0,4 g/kg g.c./zi	timp de 2 până la 5 zile
Sindrom Guillain-Barré	0,4 g/kg g.c./zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg g.c.	într-o singură doză, în asociere cu acidul acetilsalicilic
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)*	doza inițială: 2 g/kg g.c.	doza se administrează fracționat, timp de 2-5 zile
	doza de menținere: 1 g/kg g. c.	timp de 1- 2 zile, la interval de 3 săptămâni
Neuropatie motorie multifocală (MMN)	doza inițială: 2 g/kg g.c.	în decursul a 2-5 zile consecutive
	doza de menținere: 1 g/kg g.c.	la interval de 2 până la 4 săptămâni
	sau 2 g/kg g.c.	sau la interval de 4-8 săptămâni

*Doza se bazează pe doza utilizată în studiile clinice efectuat cu Privigen. Durata de tratament de peste 25 săptămâni trebuie să fie la aprecierea medicului, având la bază răspunsul pacientului și menținerea acestui răspuns pe termen îndelungat. Poate fi necesar ca dozele și intervalele dintre administrări să fie ajustate în funcție de evoluția individuală a bolii.

Copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți (0 – 18 ani) nu diferă față de cele recomandate la adulți, deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutatea corporală și ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi care să necesite o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă este justificat clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei decât dacă este justificat clinic, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Pentru utilizare intravenoasă.

Privigen trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de administrare de 0,3 ml/kg g. c. și oră, timp de aproximativ 30 minute. Dacă este bine tolerată (vezi pct. 4.4), viteza de administrare poate fi crescută treptat, până la 4,8 ml/kg g. c. și oră.

În cazul pacienților cu IDP care au tolerat administrarea cu o viteză de 4,8 ml/kg și oră, viteza de perfuzare poate fi treptat crescută până la maxim 7,2 ml/kg și oră.

Dacă se dorește diluarea anterior perfuzării, Privigen poate fi diluat în soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml (5%). Pentru instrucțiuni, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobuline umane) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi și pct. 4.4).

Pacienții cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi împotriva IgA, deoarece administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

Pacienți cu hiperprolinemie tip I sau II.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Anumite reacții adverse severe pot fi asociate cu viteza de administrare. Viteza de administrare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați atent, iar în timpul administrării trebuie observate toate simptomele.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul unei viteze crescute de perfuzare,
- la pacienții cu hipogamaglobulinemie sau agamaglobulinemie, cu sau fără deficit de IgA,
- la pacienții cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, când medicamentul conținând imunoglobulină umană normală este schimbat cu altul sau când a trecut un interval lung de la ultima perfuzie.

Potențialele complicații pot fi adesea prevenite dacă se asigură că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală, perfuzând la început medicamentul foarte lent (0,3 ml/kg și oră),
- sunt monitorizați cu atenție, observând orice simptom care apare în timpul perfuzării. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul conținând Ig IV sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare trebuie monitorizați în timpul perfuzării inițiale și în prima oră după administrarea primei perfuzii, pentru a observa eventualele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

În cazul apariției unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia. Tratamentul necesar depinde de tipul și gravitatea reacției adverse.

În cazul tuturor pacienților, administrarea de Ig IV necesită:

- hidratare adecvată înainte de inițierea perfuziei cu Ig IV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale creatininei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu diabet zaharat care necesită diluarea Privigen pentru obținerea unor concentrații mai reduse, trebuie luată în considerare concentrația glucozei din soluția de diluare recomandată.

Hipersensibilitate

Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare. Ele pot apărea în cazul pacienților care prezintă anticorpi anti-IgA.

Administrarea de Ig IV nu este indicată la pacienții care prezintă deficit selectiv de IgA, la care deficitul de IgA este singura anomalie de interes.

Rareori, imunoglobulina umană normală poate provoca o scădere marcată a tensiunii arteriale cu reacție anafilactoidă, chiar și la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu imunoglobulină umană normală.

În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Anemie hemolitică

Medicamentele Ig IV pot conține anticorpi în funcție de grupa sanguină, care pot acționa ca hemolizine și pot induce aglutinarea *in vivo* a hematiilor cu imunoglobulină, generând o reacție antiglobulină directă pozitivă (testul Coombs) și, rar, hemoliză. Anemia hemolitică se poate dezvolta ulterior terapiei Ig IV, din cauza sechestrării crescute a hematiilor. Procesul de fabricație al Privigen include o etapă de cromatografie de inmoafinitate (CIA) care reduce în mod specific anticorpul grupei de sânge A și B (izoaglutine A și B). Datele clinice cu Privigen fabricate cu etapa de CIA arată reduceri statistic semnificative ale anemiei hemolitice (vezi pct. 4.8, pct 5).

Au existat cazuri izolate de afectare a funcției renale/insuficiență renală asociată cu hemoliză sau coagulare intravasculară diseminată și deces.

Următorii factori de risc sunt asociați cu apariția hemolizei: utilizarea unor doze mari, fie sub formă de administrare unică sau divizate pe parcursul mai multor zile; grupa sanguină diferită de 0 și stările inflamatorii coexistente. Deoarece hemoliza a fost raportată frecvent la pacienții cu grupa sanguină diferită de 0 cărora li s-a administrat doze mari pentru alte indicații decât IDP, se recomandă o atenție crescută. Rareori, s-a raportat hemoliza la pacienții cărora li s-a administrat tratament de substituție pentru IDP.

Pacienții tratați cu Ig IV trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de hemoliză. Dacă apar semne și/sau simptome de hemoliză în timpul sau după o perfuzie cu Ig IV, întreruperea tratamentului cu Ig IV trebuie luată în considerare de către medicul curant (vezi pct. 4.8).

Sindrom de meningită aseptică (SMA)

S-a raportat apariția sindromului de meningită aseptică în asociere cu tratamentul cu Ig IV.

Sindromul începe, de obicei, în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratamentul cu Ig IV.

Investigațiile lichidului cefalorahidian sunt frecvent pozitive, cu pleocitoză până la câteva mii de celule per mm³, predominant din seria granulocitară, și valori ale proteinelor până la câteva sute de mg/dl.

SMA poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamentul cu doze mari de Ig IV (2 g/kg g. c.).

Pacienții care prezintă astfel de semne și simptome ar trebui să primească un examen neurologic amănunțit inclusiv investigații ale lichidului cefalorahidian pentru a exclude alte cauze ale meningitei.

Întreruperea tratamentului cu Ig IV a determinat ameliorarea SMA în decurs de câteva zile fără sechele.

Tromboembolie

Există dovezi clinice privind asocierea dintre administrarea de Ig IV și evenimentele tromboembolice cum sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (inclusiv apoplexia), embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă, asociere care se presupune a fi legată de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin aflul mare de imunoglobuline la pacienții care prezintă risc. Prescrierea și administrarea de Ig IV trebuie făcută cu prudență la pacienții obezi și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru apariția unor evenimente tromboembolice (cum sunt vârsta înaintată,

hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și antecedentele de afecțiuni vasculare sau episoade trombotice, pacienții cu boli trombofilice dobândite sau ereditare, cei cu perioade prelungite de imobilizare, pacienții cu hipovolemie severă, pacienții cu afecțiuni care cresc vâscozitatea sanguină).

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele care conțin Ig IV trebuie administrate cu viteza minimă de perfuzare și în cea mai mică doză care poate fi utilizată, pe baza observațiilor clinice.

Insuficiență renală acută

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții tratați cu Ig IV. În majoritatea cazurilor, s-au identificat factori de risc cum sunt: insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, obezitate, administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotoxice sau vârsta peste 65 ani.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de perfuzia cu Ig IV, în special la pacienții considerați că prezintă un risc crescut de apariție a insuficienței renale acute și din nou la intervale adecvate.

În caz de insuficiență renală, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Ig IV. În timp ce aceste raportări de disfuncție renală sau de insuficiență renală acută s-au asociat cu administrarea mai multor medicamente pe bază de Ig IV autorizate conținând diferiți excipienți cum sunt zahăr, glucoză și maltoză, cele care conțin zahăr ca stabilizator s-au asociat cu o proporție anormal de mare din numărul total. La pacienții care prezintă risc poate fi luată în considerare utilizarea medicamentelor cu Ig IV care nu conțin zahăr. Privigen nu conține zahăr, maltoză sau glucoză.

La pacienții care prezintă risc de insuficiență renală acută, medicamentele cu Ig IV trebuie perfuzate cu viteza minimă posibilă și administrate în cea mai mică doză eficientă, pe baza observațiilor clinice.

Leziune pulmonară acută indusă de transfuzie (LPAIT)

La pacienții cărora li s-a administrat Ig IV, au existat unele raportări de edem pulmonar necardiogen

Leziune pulmonară acută indusă de transfuzie (LPAIT).

LPAIT se caracterizează prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele LPAIT de obicei se dezvoltă în timpul sau în decurs de 6 ore de la transfuzie, adesea în 1-2 ore. Prin urmare, trebuie monitorizați pacienții care primesc Ig IV, iar perfuzia cu Ig IV trebuie oprită imediat în caz de reacții adverse pulmonare. LPAIT este o afecțiune care poate pune viața în pericol și necesită folosirea imediată a unităților de terapie intensivă.

Interferență cu testele serologice

După injectarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a titrurilor diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina obținerea unor rezultate fals pozitive la testele serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru detectarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (DAT, testul Coombs direct).

Microorganisme transmisibile

Privigen este produs din plasmă umană. Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru a evidenția markerii specifici ai infecției și introducerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Aceasta se aplică și în cazul virusurilor necunoscute sau noi și a altor agenți patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusuri neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Experiența clinică nu a evidențiat transmiterea hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța împotriva virusurilor o are conținutul de anticorpi.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 2,3 mg sodiu la 100 ml, echivalent cu 0,12% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat de OMS, de 2 g pentru un adult.

Copii și adolescenți

Deși datele disponibile sunt limitate, se anticipează ca aceleași avertizări, precauții și factori de risc să fie valabile la copii și adolescenți. În raportările după punerea pe piață, se menționează că administrarea de doze mari de Ig IV la copii, în indicațiile aprobate, în special boala Kawasaki, este asociată cu o frecvență crescută de raportare a reacțiilor hemolitice, în comparație cu administrarea Ig IV la copii, în alte indicații.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat cum sunt vaccinurile rujeolic, parotiditic, rubeolic și varicelic pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

Diuretice de ansă

Evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă.

Copii și adolescenți

Deși datele disponibile sunt limitate, se anticipează ca la copii și adolescenți să apară aceleași interacțiuni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate și, de aceea, trebuie administrat cu precauție la femeile gravide și la cele care alăptează. S-a demonstrat că medicamentele care conțin Ig IV traversează placentă, în proporție crescută în cursul celui de al treilea trimestru de sarcină. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

Studiile experimentale efectuate la animale cu excipientul L-prolină nu au demonstrat toxicitate directă sau indirectă care să afecteze gestația, dezvoltarea embrionară sau fetală.

Alăptarea

Imunoglobulinele se elimină în laptele matern și pot contribui la protecția nou născutului față de microorganismele cu poartă de intrare prin mucoase.

Fertilitatea

Experiența clinică privind imunoglobulinele sugerează faptul că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Privigen are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de exemplu amețeli (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să dispară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului privind siguranța

Ocazional, pot apărea reacții adverse cum sunt: frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și lombalgii moderate în conexiune cu administrarea intravenoasă a imunoglobulinei umane.

Rareori, imunoglobulinele umane normale pot determina o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar dacă pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările anterioare.

După administrarea de imunoglobulină umană normală, s-au observat cazuri de meningită aseptică reversibilă și cazuri rare de reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat – cu frecvență necunoscută).

Reacții hemolitice reversibile au fost observate la pacienți, în special la cei cu grupele sanguine A, B, AB, în cursul tratamentului de imunomodulare. Mai rar, anemia hemolitică care necesită transfuzie s-ar putea dezvolta ca urmare a unui tratament Ig IV cu doze mari (vezi pct. 4.4).

S-au observat creșteri ale creatininemiei și/sau insuficiență renală acută.

Foarte rar: leziune pulmonară acută indusă de transfuzie (LPAIT) și reacții tromboembolice cum sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, embolia pulmonară și tromboze venoase profunde.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

S-au efectuat șapte studii clinice cu Privigen, care au inclus pacienți cu IDP, TIP și PDIC. În studiul pivot cu privire la IDP, au fost incluși și tratați cu Privigen 80 de pacienți. Dintre aceștia, 72 au încheiat cele 12 luni de tratament. În studiul de prelungire cu privire la IDP, au fost incluși și tratați cu Privigen 55 de pacienți. Un alt studiu clinic a inclus 11 pacienți cu IDP în Japonia. Două studii cu privire la TIP au fost efectuate fiecare cu 57 de pacienți. Două studii cu privire la PDIC au fost efectuate cu 28 de pacienți, respectiv 207 de pacienți.

Majoritatea reacțiilor adverse (RA) observate în cele șapte studii clinice au fost ușoare până la moderate.

Tabelul următor prezintă un rezumat al RA raportate în cele șapte studii, grupate conform Clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO), termeni preferați (TP) și frecvență.

Frecvențele au fost evaluate conform următoarelor convenții: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$). Pentru reacții adverse raportate spontan după punerea pe piață, frecvența raportării este clasificată ca necunoscută.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii frecvenței.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacția adversă	Frecvența pe pacient	Frecvența pe perfuzie
Infecții și infestații	Meningită aseptică	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie, hemoliză (inclusiv anemie hemolitică) ^β , leucopenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Anizocitoză (inclusiv microcitoză),	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Trombocitoză		Rare
	Scăderea numărului de neutrofile	Necunoscută	Necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Șoc anafilactic	Necunoscută	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee (inclusiv durere la nivelul sinusurilor, migrenă, senzație de disconfort la nivel cranian, cefalee produsă de supratensionarea musculaturii)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Amețeli (inclusiv vertij)	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tremor		Rare
Tulburări cardiace	Palpitații, tahicardie	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu (inclusiv bufeuri, hiperemie)	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială		Rare
	Evenimente tromboembolice, vasculită (inclusiv afecțiune vasculară periferică)	Mai puțin frecvente	Rare
	Leziune pulmonară acută indusă de transfuzie	Necunoscută	Necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (inclusiv durere toracică, disconfort la nivelul toracelui, respirație dureroasă)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greată, vărsături, diaree	Frecvente	Frecvente
	Dureri abdominale		Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie	Frecvente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Afecțiuni cutanate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, erupție cutanată maculopapulară, eritem, exfoliere a pielii)	Frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie (inclusiv spasme musculare, rigiditate musculo-scheletală, dureri musculo-scheletice)	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie, creștere a creatininei	Mai puțin frecvente	Rare
	Insuficiență renală acută	Necunoscută	Necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri (inclusiv dureri de spate, dureri la nivelul extremităților, artralgie, dureri la nivelul gâtului, dureri la nivelul feței), febră cu valori mari (inclusiv frisoane), , afecțiune asemănătoare gripei (inclusiv rinofaringită, dureri faringolaringiene, vezicule orofaringiene, presiune la nivelul gâtului)	Foarte frecvente	Frecvente
	Oboseală,	Frecvente	Frecvente
	Astenie (inclusiv slăbiciune musculară)		Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul locului de injectare (inclusiv disconfort la nivelul locului de perfuzare)	Mai puțin frecvente	Rare

Investigații diagnostice	Scăderea valorii hemoglobinei (inclusiv scăderea numărului de eritrocite, scăderea hematocritului), testul (direct) Coombs pozitiv, creșterea valorii serice a alaninaminotransferazei, creșterea valorii serice a aspartataminotransferazei, creșterea concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente
---------------------------------	--	-----------	---------------------

^b Frecvența este calculată pe baza studiilor finalizate înainte de implementarea etapei de Cromatografie de imunoafinitate (CIA) în procesul de fabricație al Privigenului. Într-un studiu de siguranță post-autorizare (PASS): „Utilizare Privigen și anemia hemolitică la adulți și copii și profilul de siguranță al Privigenului la copii cu PDIC- Un studiu observațional în spital, de cohortă, în SUA ”, evaluând datele a 7.759 de pacienți care au primit Privigen identificând 4 cazuri de anemie hemolitică după CIA comparativ cu 9.439 de pacienți care au primit Privigen identificând 47 de cazuri de anemie hemolitică înainte de CIA (valoarea inițială), s-a demonstrat o reducere semnificativă statistic cu 89% a ratei globale a anemiei hemolitice probabile pe baza unui raport al ratei incidenței de 0,11 ajustat pentru peceienții internați/în ambulatoriu, vârstă, sex, dozade Privigen și indicația pentru utilizarea Privigen (valoarea $p < 0.01$). Cazurile probabile de anemie hemolitică au fost definite printr-un cod internațional de clasificare a bolilor (ICD)-9 sau (ICD)-10, cod de externare din spital specific pentru anemia hemolitică. Cazurile posibile de anemie hemolitică au constat într-o reacție de transfuzie nespecificată identificată prin codurile de externare (ICD)-9 sau (ICD)-10 sau prin revizuirea descrierilor taxelor spitalicești în asociere temporală cu o haptoglobină, un test direct sau antiglobulină indirectă efectuată în timpul anemiei hemolitice.

Pentru siguranța în ceea ce privește transmiterea microorganismelor patogene și detalii suplimentare cu privire la factorii de risc vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate cu Privigen la pacienți copii și adolescenți, nu au existat diferențe între copii, adolescenți și adulți în ceea ce privește frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse. În raportările după punerea pe piață se menționează că procentul de cazuri de hemoliză, față de totalul cazurilor raportate, este puțin mai mare la copii decât la adulți. Pentru detalii privind factorii de risc și recomandările de monitorizare vă rugăm să citiți pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții care prezintă risc, incluzând pacienții vârstnici sau pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline, imunoglobuline umane normale pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva microorganismelor patogene.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți la populația normală. De obicei, este preparată din rezerve de plasmă provenind de la minim 1000 donatori. Conține o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G proporțională cu cea din plasma umană nativă. Dozele adecvate din acest medicament pot restabili până la valori normale concentrațiile de imunoglobulină G scăzute în mod patologic și astfel ajută la combaterea infecțiilor.

Mecanismul de acțiune pentru alte indicații decât terapia de substituție nu este complet elucidat, dar include efecte imunomodulatoare.

Siguranța și eficacitatea medicamentului Privigen au fost evaluate în 7 studii prospective, deschise, cu un singur braț, multicentrice efectuate în Europa (studiile PTI, IDP și PDIC), Japonia (studiile IDP și PDIC) și respectiv în SUA (studiile IDP și PDIC).

Date suplimentare de siguranță au fost colectate într-un studiu post-autorizare (PASS), un studiu observațional multicentric la pacienții cu diferite afecțiuni imunologice efectuat în SUA.

IDP

Studiul pivot IDP a inclus un număr total de 80 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 69 ani. La 19 copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 11 ani), 12 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani) și 49 adulți s-a administrat tratament cu Privigen pe o perioadă de 12 luni. S-au administrat 1038 perfuzii, 272 (la 16 pacienți) în schema terapeutică cu durata de 3 săptămâni și 766 (la 64 pacienți) în schema terapeutică cu durata de 4 săptămâni. Valoarea mediană a dozelor administrate în cadrul schemelor terapeutice cu durata de 3 săptămâni și de 4 săptămâni a fost aproape identică (428,3 mg IgG/kg, față de 440,6 mg IgG/kg).

Studiul de extensie PID a inclus un număr total de 55 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 81 ani. La 13 copii (cu vârsta cuprinsă între 3 și 11 ani), 8 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani) și 34 adulți s-a administrat tratamentul cu Privigen în decurs de 29 luni. S-au administrat 771 perfuzii și valoarea mediană a dozelor administrate a fost de 492,3 mg IgG/kg.

TIP

În studiul pivot TIP, la un număr total de 57 pacienți cu vârsta cuprinsă între 15 și 69 ani s-au administrat câte 2 perfuzii cu Privigen, adică un număr total de 114 perfuzii. Doza programată de 1 g/kg pentru o perfuzie a fost strict respectată la toți pacienții (valoare mediană 2 g IgG/kg).

În al doilea studiu pentru indicația TIP, 57 de pacienți cu TIP (numărul inițial de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$) cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani au fost tratați cu Privigen cu doza de 1 g/kg greutate corporală. În ziua 3, pacienților li s-a putut administra o a doua doză de 1 g/kg greutate corporală, iar pentru pacienții cu un număr de trombocite de $< 50 \times 10^9/l$ administrarea celei de a doua doze a fost obligatorie. Per total, la 42 de pacienți (74%) numărul trombocitelor a crescut cel puțin o dată la $\geq 50 \times 10^9/l$ în decurs de 6 zile de la prima perfuzie, lucru ce a fost considerat ca răspuns bun, în intervalul anticipat. O a doua doză administrată după prima doză la pacienții cu numărul de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ a oferit un beneficiu suplimentar relevant în ceea ce privește creșterile mai mari și de lungă durată a numărului de trombocite, comparativ cu administrarea unei singure doze. Dintre pacienții cu numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ după administrarea primei doze, 30% au prezentat ca răspuns un număr de trombocite de $\geq 50 \times 10^9/l$ după administrarea obligatorie a celei de a doua doze.

PDIC

În cadrul primului studiu PDIC, un studiu prospectiv multicentric deschis (studiul PRIMA, Impactul Privigen asupra mobilității și autonomiei), 28 de pacienți (13 cărora li s-a administrat anterior Ig IV și 15 cărora nu li s-a administrat) au fost tratați cu o doză de încărcare de Privigen de 2g/kg g. c., administrată timp de 2-5 zile, ulterior administrându-se 6 doze de menținere de 1g/kg g. c., timp de 1-2 zile, la interval de trei săptămâni. Pacienții tratați anterior au fost retrași de la administrarea de Ig IV până ce a fost confirmată deteriorarea, înainte de a se iniția tratamentul cu Privigen. Pe scala INCAT ajustată cu 10 puncte (Cauza și tratamentul neuropatiei inflamatorii) a fost observată o ameliorare clinică semnificativă de cel puțin 1 punct de la momentul inițial la săptămâna 25 de tratament la 17 din 28 pacienți. Procentul de respondenți INCAT a fost de 60,7% (interval de încredere 95% [42,41,

76,4]). 9 pacienți au răspuns la tratament după administrarea dozei de inducție inițiale în săptămâna 4, iar 16 pacienți au răspuns la tratament în săptămâna 10.

Forța musculară măsurată prin intermediul scorului MRC (Consiliul medical de cercetare) s-a ameliorat la toți pacienții cu 6,9 puncte (interval de încredere 95% [4,11, 9,75]), la pacienții tratați în prealabil cu 6,1 puncte (interval de încredere 95% [2,72, 9,44]) și la pacienții netratați în prealabil cu 7,7 puncte (interval de încredere 95% [2,89, 12,44]). Propocentul pacienților care au prezentat răspuns luând în considerare scorul MRC, adică o creștere de cel puțin 3 puncte, a fost de 84,8%, similară la pacienții tratați în prealabil (81,5% [58,95, 100,00]) și la pacienții netratați (86,7% [69,46, 100,00]). La pacienții definiți ca non-răspunzători luând în considerare scala INCAT, forța musculară s-a ameliorat cu 5,5 puncte (interval de încredere 95% [0,6, 10,2]), comparativ cu cei care au prezentat răspuns conform scalei INCAT (7,4 puncte (interval de încredere 95% [4,0, 11,7])).

În cadrul celui de-al doilea studiu clinic prospectiv, multicentric randomizat, placebo (Polineuropatia și tratamentul cu Hizentra, studiul PATH), 207 pacienți cu PDIC au fost tratați cu Privigen în faza de prerandomizare a studiului. Pacienții cu tratament prealabil cu Ig IV de cel puțin 8 săptămâni și cu o dependență de IgIV confirmată de deteriorarea evidentă clinic în timpul unei faze de retragere de IgIV de până la 12 săptămâni, au primit o doză de încărcare de Privigen de 2 g/kg g.c. urmată de până la 4 doze de întreținere de Privigen de 1 g/kg g.c. la fiecare 3 săptămâni până la 13 săptămâni.

După deteriorarea clinică în timpul retragerii IgIV, ameliorarea clinică a PDIC a fost definită în primul rând printr-o scădere de ≥ 1 punct la scorul ajustat INCAT. Măsurile suplimentare de îmbunătățire a PDIC au fost creșterea scorului pe scala R-ODS (Rasch-built Disability Scale) de ≥ 4 puncte, o creștere a rezistenței medii a aderenței de ≥ 8 kPa sau o creștere a scorului sumelor MRC de ≥ 3 puncte. Per total, 91% dintre subiecți (188 pacienți) au prezentat o îmbunătățire a cel puțin unuia dintre criteriile de mai sus până în săptămâna 13.

Prin scorul INCAT ajustat, rata de răspuns la săptămâna 13 a fost de 72,9% (151/207 pacienți), cu 149 de pacienți răspunzând deja până în săptămâna 10. Un total de 43 dintre cei 207 de pacienți au obținut un status PDIC mai bun, după evaluarea scorului INCAT ajustat comparativ cu stadiul PDIC la intrarea în studiu.

Îmbunătățirea medie la sfârșitul perioadei de tratament comparativ cu vizita de referință a fost de 1.4 puncte în PRIMA (1.8 puncte la subiecți tratați anterior cu IgIV) și 1.2 puncte în studiul PATH.

În studiul PRIMA, procentajul respondenților din scorul general al Consiliului de Cercetare Medicală (CCM) (definit ca o creștere cu ≥ 3 puncte) a fost de 85% (87% în cazul celor netratați cu IgIV și 82% în cazul celor tratați anterior cu IgIV) și 57% în studiul PATH. Timpul median total până la primul răspuns al scorului sumă MRC în studiul PRIMA a fost de 6 săptămâni (6 săptămâni la cei netratați cu IgIV și 3 săptămâni la cei pre-tratați cu IgIV) și 9,3 săptămâni în studiul PATH. Scorul MRC în studiul PRIMA s-a îmbunătățit cu 6,9 puncte (7,7 puncte pentru cei netratați cu IgIV și 6,1 puncte pentru cei pre-tratați cu IgIV) și cu 3,6 puncte în studiul PATH.

Rezistența de prindere a mâinii dominante s-a îmbunătățit cu 14,1 kPa (17,0 kPa la cei netratați cu IgIV și 10,8 kPa la subiecții tratați anterior cu IgIV) în studiul PRIMA, în timp ce în studiul PATH puterea de prindere a mâinii dominante s-a îmbunătățit cu 12,2 kPa. Pentru mâna non-dominantă, rezultate similare au fost observate în ambele studii, atât în PRIMA, cât și în studiul PATH.

Profilul eficacității și siguranței din studiile PRIMA și PATH la pacienții cu PDIC a fost în general comparabil.

Studiu de siguranță post-autorizare (PASS)

Într-un studiu observațional din spital, de cohortă, studiu de siguranță post-autorizare (PASS), riscul de anemie hemolitică după tratamentul cu Privigen a fost evaluat la pacienții cu diferite afecțiuni imunologice în perioada 1 ianuarie 2008 – 30 aprilie 2019. Riscul de anemie hemolitică a fost evaluat anterior (inițial) și după implementarea unei măsuri de minimizare a riscului, introducerea etapei de cromatografie de imunoafinitate (CIA) în procesul de fabricație al Privigenului. Cazurile probabile de anemie hemolitică au fost definite printr-un cod de externare ICD-9 sau ICD-10 specific pentru anemia hemolitică. (Cazurile posibile de anemie hemolitică au constat într-o recție de transfuzie nespecificată identificată prin codurile de externare (ICD)-9 sau (ICD)-10 sau prin revizuirea

descrierilor taxelor spitalicești în asociere temporală cu o haptoglobină, un test direct sau antiglobulină indirectă efectuată în timpul anemiei hemolitice).

O reducere semnificativă statistic cu 89% a ratei anemiei hemolitice (pe baza unui raport al ratei incidenței de 0,11 ajustat pentru pacienții internați/în ambulatoriu, vârstă, sex, doza de Privigen și indicația pentru utilizarea Privigen (valoarea unilaterală $p<0.01$) a fost observată după implementarea cromatografiei de imunoafinitate comparativ cu valoare inițială:

	Valoare inițială	CIA
Perioada ^φ	1. Ianuarie 2008-31. Decembrie 2012	1. Octombrie 2016-30. Aprilie 2019
Titruri medii anti-A [£]	1:32	1:8
Titruri medii anti-B [£]	1:16	1:4
Cazuri probabile de anemie hemolitică ^α	47	4
Numarul pacienților (n)	n=9439	n=7759
Rata incidenței brute de anemie hemolitică ^α la 10000 pacienți-zile cu risc	0,74 95% Î ^{&} : 0,54-0,98	0,08 95% Î: 0,02-0,20
Reducerea ratei de incidență a anemiei hemolitice ^α față de valoarea inițială	-	89%
Rata de incidență ajustată [□] pentru anemia hemolitică față de valoarea inițială	-	0.11 95% Î: 0,04-0,31, valoarea unilaterală $p<0.01$

^φ Excluderea donatorilor de sânge uman cu titruri anti-A ridicate, efectuată în perioada 1 octombrie 2013 – 31 decembrie 2015, ca măsură inițială de minimizare a riscului pentru anemia hemolitică, a indicat o reducere cu 38% a incidenței probabile de anemie hemolitică față de valoarea inițială și a fost ulterior înlocuită cu etapa de CIA în procesul de fabricație al Privigenului, așa cum este prevăzut mai sus.

[£] Titruri medii ale izoaglutininei măsurate prin metoda de testare directă conform Ph.Eur

^α Caz probabil de anemie hemolitică: definit printr-un cod de externare ICD-9 sau ICD-10 specific pentru anemia hemolitică și apariția în intervalul de timp de la prima perfuzie până la 30 de zile după ultima perfuzie, dacă au fost administrate mai mult de o perfuzie de Privigen

[&] Interval de încredere

[□] Ajustat pentru: pacienții internați/în ambulatoriu, vârstă, sex, doza de Privigen și indicația pentru utilizarea Privigen

Reducerea ratei probabile a incidenței anemiei hemolitice după implementarea CIA față de valoarea inițială, a fost pronunțată în special la pacienții tratați cu doze de Privigen $\geq 0,75$ g/kg g.c.

În plus, 28 de pacienți pediatrici cu PDIC, <18 ani au fost identificați pe întreaga perioadă a studiului, de la 1 ianuarie 2008 până la 30 aprilie 2019. Niciun pacient pediatric cu PDIC care a primit un total de 486 de administrări de Privigen nu prezentat anemie hemolitică, SMA, insuficiență renală acută, reacție anafilactică severă sau un eveniment tromboembolic. Doi pacienți au prezentat o reacție anafilactică moderată, echivalând cu 0,4% din toate administrările de Privigen.

Copii și adolescenți

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește proprietățile farmacodinamice și profilul de siguranță între pacienții adulți, adolescenți și copii incluși în studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și în totalitate în circulația persoanei căreia i s-a administrat medicamentul.

Distribuție

Se distribuie relativ rapid în plasmă și în lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se realizează un echilibru între compartimentele intra- și extravascular.

Eliminare

IgG și complexe IgG sunt distruse în celulele sistemului reticuloendotelial. Timpul de înjumătățire plasmatică poate varia de la pacient la pacient. Parametrii farmacocinetici pentru Privigen s-au determinat într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu IDP (vezi pct. 5.1). Douăzeci și cinci de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 13-69 de ani) au participat la evaluările farmacocinetice. În acest studiu, valoarea mediană a timpului de înjumătățire plasmatică al medicamentului Privigen la pacienții cu IDP a fost de 36,6 zile. Ca o extensie la acest studiu, treisprezece pacienți cu IDP (cu vârsta cuprinsă între 3-65 de ani) au participat la un substudiu privind parametrii de farmacocinetică. Rezultatele acestui studiu demonstrează că valoarea mediană a timpului de înjumătățire plasmatică al medicamentului Privigen a fost de 31,1 zile (vezi tabelul de mai jos).

Parametrii farmacocinetici ai medicamentului Privigen la pacienții cu IDP

Parametru	Studiu pivot (N= 25) ZLB03_002CR Mediană (interval)	Studiu de prelungire (N=13) ZLB05_006CR Mediană (interval)
C _{max} (valoare maximă, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (valoare minimă, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (schemă de 3 săptămâni) 9,4 (7,3-13,2) (schemă de 4 săptămâni)
t _{1/2} (zile)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}, concentrația plasmatică maximă; C_{min}, concentrația plasmatică minimă (valoarea minimă); t_{1/2}, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare

Copii și adolescenți

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici între pacienții adulți, adolescenți și copii cu IDP incluși în studiu. Nu sunt disponibile date privind proprietățile farmacocinetice la pacienții adolescenți și copii cu PDIC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman. L-prolina este un aminoacid neesențial, fiziologic.

Siguranța medicamentului Privigen a fost evaluată în câteva studii preclinice, referitoare în special la excipientul L-prolină. Câteva studii publicate referitoare la hiperprolinemie au evidențiat faptul că dozele mari de L-prolină administrate pe perioade îndelungate au efecte asupra dezvoltării creierului la șobolanii foarte tineri. Cu toate acestea, în studiile în care doza administrată a respectat indicațiile clinice pentru Privigen, nu s-a observat niciun efect asupra dezvoltării creierului. Datele non-clinice nu evidențiază riscuri speciale pentru om pe baza studiilor farmacologice și toxicologice de siguranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-prolină

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitate după prima deschidere:

Odată ce flaconul a fost deschis, conținutul acestuia trebuie utilizat imediat. Deoarece soluția nu conține conservanți, Privigen trebuie perfuzat imediat.

Stabilitate după diluare:

Dacă medicamentul este diluat pentru obținerea unor concentrații mai mici (vezi pct. 6.6), se recomandă utilizarea imediată după diluare. Stabilitatea medicamentului Privigen în utilizare după diluarea în soluție de glucoză 5% pentru obținerea unei concentrații finale de 50 mg/ml (5%) s-a determinat ca fiind de 10 zile la 30°C; cu toate acestea, aspectul contaminării microbiene nu a fost studiat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere și după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

25 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I), cu dop (elastomer), capac (capsă din aluminiu), disc detașabil (plastic), etichetă cu agățător integrat.

50 sau 100 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I sau II) cu dop (elastomer), capac (capsă din aluminiu), disc detașabil (plastic), etichetă cu agățător integrat.

200 sau 400 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip II), cu dop (elastomer), capac (capsă din aluminiu), disc detașabil (plastic), etichetă cu agățător integrat.

Mărimi de ambalaj:

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

3 flacoane (10 g/100 ml sau 20 g/200 ml).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Privigen se livrează ca soluție gata preparată în flacoane de unică folosință. Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei (25°C). Pentru administrarea medicamentului Privigen se va folosi o linie de perfuzare prevăzută cu supapă. Este permisă spălarea tuburilor de perfuzie cu ser fiziologic sau soluție de glucoză 5%. A se perfora întotdeauna dopul în centru, în interiorul marajului.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau ușor gălbuie. A nu se utiliza soluțiile tulburi sau care prezintă precipitate.

Dacă se dorește diluarea, trebuie utilizată o soluție de glucoză 5%. Pentru obținerea unei soluții pe bază de imunoglobulină cu concentrația de 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) trebuie diluat cu un volum egal de soluție de glucoză 5%. Pe parcursul diluării medicamentului Privigen, tehnica aseptică trebuie respectată cu strictețe.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 25 aprilie 2008
Data primei reînnoiri 28 noiembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(ților) substanței(lor) biologic active

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Elveția

sau

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa
producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul
caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de
un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele Periodice Actualizate privind Siguranța (RPAS-uri)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de
referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din
Directiva 2001/83/CE și completările ulterioare, publicată pe portalul web european privind
medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

Plan de Management al Riscului (PMR)

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze studiile și intervențiile
de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației
de Punere pe Piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Privigen 100 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (Ig IV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține:

Imunoglobulină umană normală 100 mg

Puritate IgG $\geq 98\%$

IgA ≤ 25 micrograme

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Se vor nota în colțul din dreapta sus al feței principale a cutiei pentru a reda conținutul total și volumul flaconului

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-prolină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă (10%)

Conține 1 flacon.

Conține 3 flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 (ambalaj cu 3 flacoane)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (ambalaj cu 3 flacoane)

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICARE UNICĂ – COD DE BARE 2D
--

cod de bare 2D care conține indentificatorul unic inclus

18. IDENTIFICARE UNICĂ – DATE DE CITIT

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Privigen 100 mg/ml soluție perfuzabilă
Imunoglobulină umană normală (Ig IV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține:
Imunoglobulină umană normală 100 mg. Puritate IgG $\geq$ 98%. IgA $\leq$ 25 micrograme.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Vor fi notate în colțul din dreapta sus al etichetei pentru a reda conținutul total și volumul flaconului

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-prolină, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă (10%)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 (ambalaj cu 3 flacoane)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (ambalaj cu 3 flacoane)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Privigen 100 mg/ml (10%) soluție perfuzabilă

Imunoglobulină umană normală (Ig IV)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau profesionistului din domeniul sănătății.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau profesionistului din domeniul sănătății. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Privigen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Privigen
3. Cum să utilizați Privigen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Privigen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Privigen și pentru ce se utilizează

Ce este Privigen

Privigen aparține clasei de medicamente denumite imunoglobuline umane normale. De asemenea, imunoglobulinele sunt cunoscute și sub denumirea de anticorpi și sunt proteine din sânge care vă ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor.

Cum acționează Privigen

Privigen conține imunoglobuline care au fost preparate din sângele unor persoane sănătoase. Medicamentul acționează exact în același fel ca imunoglobulinele prezente în mod natural în sângele uman.

Pentru ce se utilizează Privigen

Privigen se utilizează pentru tratamentul adulților, copiilor și adolescenților (0-18 ani) în următoarele situații:

- A) Pentru a crește valorile anormal de scăzute ale imunoglobulinelor din sângele dumneavoastră până la valori normale (tratament de substituție).
1. Pacienți care de la naștere au o capacitate redusă sau incapacitatea de a produce imunoglobuline (imunodeficiențe primare (IDP)).
 2. Pacienți cu imunodeficiență dobândită (SID) care suferă de infecții severe sau recurente, la care tratamentele antimicrobiene nu sunt eficiente și au fie anomalii specifice dobândite ale anticorpilor, fie valori serice ale IgG <4 g/l.
- B) Pentru tratamentul anumitor afecțiuni inflamatorii (imunomodulare). Există 5 grupe:

1. Pacienți cu număr insuficient de trombocite (trombocitopenie imună primară (TIP)), și care au risc crescut de sângerare sau cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală în viitorul apropiat.
2. Pacienți cu sindromul Guillain Barré. Acesta este o afecțiune acută caracterizată prin inflamația nervilor periferici care determină astenie musculară severă, în principal la nivelul membrelor inferioare și superioare.
3. Pacienți cu boala Kawasaki. Aceasta este o afecțiune acută care afectează îndeosebi copiii mici. Este caracterizată printr-o inflamație a vaselor de sânge din întreg organismul.
4. Pacienți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC). Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin inflamația nervilor periferici, care cauzează slăbiciune musculară și/sau amorțeală, mai ales la nivelul membrelor inferioare și superioare.
5. Pacienți cu neuropatie motorie multifocală (MMN). Aceasta este o boală progresivă lentă a nervilor motori, cu slăbiciune la nivelul brațelor și picioarelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Privigen

- ➔ Citiți cu atenție acest punct. Informațiile pe care le conține trebuie luate în considerare de dumneavoastră și de medicul dumneavoastră, înainte să utilizați Privigen.

NU utilizați Privigen

- dacă sunteți alergic la imunoglobuline umane sau la proline
- dacă s-au format anticorpi împotriva imunoglobulinelor de tip IgA în sângele dumneavoastră.
- dacă aveți hiperprolinemie tip I sau II. Această afecțiune este extrem de rară. În toată lumea sunt cunoscute doar câteva familii cu această afecțiune.

Atenționări și precauții

Ce situații cresc riscul apariției reacțiilor adverse ?

- ➔ Adresați-vă medicului dumneavoastră sau personalului medical înainte de începerea tratamentului, dacă oricare dintre situațiile enumerate mai jos este valabilă în cazul dumneavoastră:
- Vi se administrează acest medicament în doze mari în decurs de 1 zi sau pe parcursul a mai multor zile și aveți grupa sanguină A, B sau AB și/sau aveți o afecțiune inflamatorie preexistentă. În aceste situații, s-a raportat frecvent că administrarea de imunoglobuline crește riscul de distrugere a globulelor roșii în sânge (hemoliză).
 - Sunteți supraponderal, sunteți în vârstă, aveți diabet zaharat, ați fost imobilizat la pat pentru o perioadă îndelungată, aveți tensiune arterială mare, aveți volumul de sânge scăzut (hipovolemie), aveți probleme cu vasele de sânge (boli vasculare), manifestați o tendință crescută de coagulare a sângelui (trombofilie sau episoade trombotice) sau aveți o boală sau afecțiune care determină îngroșarea sângelui (sânge cu vâscozitate crescută). În aceste situații, administrarea de imunoglobuline poate crește riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, prezență de cheaguri de sânge în plămâni (embolie pulmonară) sau blocare a unui vas la nivelul membrului inferior, deși acestea se întâmplă doar foarte rar.
 - Aveți diabet zaharat. Deși Privigen nu conține zahăr, poate fi diluat cu o soluție specială care conține zahăr (soluție de glucoză 5%), care poate influența cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră.
 - Aveți sau ați avut în trecut probleme cu rinichii sau folosiți medicamente care pot afecta rinichii (medicamente nefrotoxice). În aceste situații, administrarea de imunoglobuline poate crește riscul de pierdere rapidă, gravă a funcției rinichilor (insuficiență renală acută), deși se întâmplă numai foarte rar. Pierderea funcției rinichilor cu consecințe letale a avut loc, în cazuri izolate, în asociere cu hemoliza.

Ce fel de monitorizare este necesară în timpul perfuziei?

Pentru siguranța dumneavoastră personală, tratamentul cu Privigen se va face sub supravegherea medicului dumneavoastră sau a personalului medical. De obicei veți fi supravegheat în timpul

perfuziei și timp de cel puțin 20 de minute după oprirea acesteia. În anumite situații pot fi necesare măsuri speciale de precauție. Câteva exemple de astfel de situații sunt:

- vi se administrează Privigen cu o viteză crescută de perfuzare *sau*
- vi se administrează Privigen prima dată sau a trecut un interval lung de timp (de exemplu câteva luni) de când l-ați utilizat ultima dată.

În asemenea cazuri, veți fi monitorizat cu atenție în timpul perfuziei și timp de cel puțin o oră după aceea.

Când poate fi necesară încetinirea sau oprirea perfuziei?

- Puteți fi alergic (hipersensibil) la imunoglobuline fără să știți.
Cu toate acestea, reacțiile alergice adevărate sunt rare. Ele pot surveni chiar dacă vi s-au administrat înainte imunoglobuline umane și le-ați tolerat bine. Acest lucru se poate întâmpla îndeosebi dacă s-au format anticorpi împotriva imunoglobulinelor de tip A. În aceste cazuri rare pot apărea reacții alergice cum sunt scăderea bruscă a tensiunii arteriale sau șoc (vezi și capitolul 4 „Reacții adverse posibile”).
- În cazuri foarte rare, leziunea pulmonară acută indusă de transfuzie (LPAIT) poate apărea după administrarea imunoglobulinelor. Aceasta va duce la acumulări de lichid în spațiile ocupate de aer ale plămânilor din cauze care nu țin de inimă (edem pulmonar non-cardiogen). Veți recunoaște LPAIT după dificultatea severă la respirație (insuficiență respiratorie), piele albăstruie (cianoză), valoarea anormal de scăzută a oxigenului în sânge (hipoxie), scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială) și creșterea temperaturii corpului (febră). Simptomele apar de obicei în timpul sau în decurs de 6 ore de la administrarea tratamentului.
 - ➔ Dacă observați astfel de reacții în timpul perfuziei cu Privigen, anunțați imediat medicul sau personalul medical. Acesta va decide dacă să încetinească ritmul de perfuzare sau să oprească complet administrarea perfuziei.

Analize de sânge

- ➔ Vă rugăm să informați medicul cu privire la tratamentul cu Privigen, înainte de efectuarea oricăror analize de sânge.

După administrarea Privigen, rezultatele anumitor analize de sânge (teste serologice) pot fi modificate pentru o anumită perioadă de timp.

Informații referitoare la siguranța în ceea ce privește infecțiile

Privigen este fabricat din plasmă umană (partea lichidă a sângelui).

În cazul medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană, se adoptă anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ:

- selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor,
- testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru evidențierea existenței virusurilor/infecțiilor,
- includerea de etape în procesarea sângelui sau plasmei care pot inactiva sau îndepărta virusurile.

În pofida acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și al altor tipuri de infecții.

Măsurile adoptate sunt considerate eficace în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitice B și C, și al virusurilor neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitic A și parvovirusul B19.

Imunoglobulinele nu au fost asociate cu hepatita A sau cu infecțiile cu parvovirusul B19, posibil datorită faptului că anticorpii care sunt conținuți în medicament au un rol protector.

- Se recomandă ferm, ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Privigen, să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului pentru a se menține o evidență a seriilor folosite.

Privigen împreună cu alte medicamente

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care măresc excreția de apă din corp (diuretice de ansă) trebuie evitată în timpul tratamentului cu Privigen. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați sau să continuați tratamentul cu diuretice de ansă.

Vaccinuri

- ➔ Înainte de vaccinare, informați-l pe medicul care administrează vaccinul cu privire la tratamentul cu Privigen.

Administrarea de Privigen poate diminua eficacitatea anumitor vaccinuri. Este vorba de vaccinurile cu virus viu atenuat cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei. Astfel de vaccinări trebuie amânate cu cel puțin 3 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Privigen. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, medicul care administrează vaccinul trebuie să verifice eficacitatea vaccinului rujeolic.

Sarcina și alăptarea

- ➔ Spuneți medicului dumneavoastră sau personalului medical dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau alăptați. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți utiliza Privigen în timpul sarcinii sau alăptării.

Medicamentele care conțin anticorpi au fost utilizate la gravide și femei care alăptează. Experiența îndelungată a demonstrat că nu sunt de așteptat efecte nocive în timpul sarcinii sau asupra fătului.

Dacă alăptați și urmați tratament cu Privigen, anticorpii medicamentului vor fi regăsiți în laptele matern. În acest fel, și copilul poate primi anticorpi protectori.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu Privigen, pacienții pot prezenta reacții cum sunt amețeli și greață care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În acest caz, trebuie să nu conduceți vehicule și să nu folosiți utilaje până ce reacțiile au dispărut.

Privigen conține prolină.

Nu trebuie să-l utilizați dacă aveți hiperprolinemie (vezi și capitolul 2 „Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Privigen”).

- ➔ Informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de tratament.

Conținut în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 2,3 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie) în 100 ml. Aceasta este echivalentă cu 0,12% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Privigen

Privigen este destinat doar pentru perfuzarea într-o venă (perfuzie intravenoasă). Privigen se administrează, de obicei, de către medicul dumneavoastră sau personalul medical.

Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru dumneavoastră, luând în considerare greutatea dumneavoastră, situațiile specifice enumerate la punctul 2 „Atenționări și precauții” și răspunsul dumneavoastră la tratament. Calcularea dozei pentru copii și pacienți tineri nu se deosebește de cea de la adulți. La începutul perfuzării, vi se va administra Privigen cu viteză mică. Dacă îl tolerați bine, medicul dumneavoastră poate crește treptat viteza administrării.

Dacă utilizați o cantitate mai mare de Privigen decât este necesar

Este foarte puțin probabil să apară supradozajul, deoarece Privigen se administrează de regulă sub supraveghere medicală. Dacă, în pofida acestui fapt, se utilizează o cantitate mai mare de Privigen decât trebuie, sângele dumneavoastră poate deveni prea gros (hipervâscos) ceea ce ar putea crește riscul de a forma cheaguri de sânge. Aceasta se poate întâmpla în special dacă sunteți un pacient cu risc, de exemplu un pacient în vârstă sau dacă aveți boli de inimă sau rinichi. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă știți cu probleme medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse posibile pot fi reduse sau chiar evitate prin perfuzarea Privigen cu viteză mică. Astfel de reacții adverse pot apărea chiar dacă vi s-au administrat în trecut imunoglobuline și le-ați tolerat bine.

În cazuri rare și izolate, s-au raportat următoarele reacții adverse la medicamente conținând imunoglobulină:

- reacții de hipersensibilitate severe, cum sunt scădere bruscă a tensiunii arteriale sau șoc anafilactic (adică puteți simți amețeli, senzație de leșin dacă stați în picioare, picioare și mâini reci, bătăi anormale ale inimii sau durere în piept sau puteți avea vederea încetoșată) chiar dacă nu ați manifestat hipersensibilitate la perfuziile anterioare,
 - ➔ Dacă observați astfel de simptome în timpul perfuziei cu Privigen, anunțați imediat medicul sau personalul medical. Acesta va decide dacă să încetinească viteza de perfuzare sau să oprească complet administrarea perfuziei.
- formare de cheaguri de sânge care pot ajunge în sistemul circulator al sângelui (reacții tromboembolice) și care pot determina, de exemplu, infarct miocardic (când aveți subit durere în piept sau senzație de lipsă de aer), accident vascular cerebral (când în mod brusc aveți slăbiciune musculară, pierdere a sensibilității și/sau echilibrului, scădere a stării de conștiență sau dificultăți la vorbire), cheaguri de sânge în arterele pulmonare (când aveți durere în piept, dificultăți la respirație sau scuipați sânge), tromboză venoasă profundă (când aveți o înroșire, simțiți căldură, durere, sensibilitate, sau aveți o umflătură la nivelul unuia sau ambelor membre inferioare).
- dureri în piept, disconfort la nivelul pieptului, respirație dureroasă din cauza leziunii pulmonare acute indusă de transfuzie (LPAIT)
 - ➔ Dacă aveți oricare din simptomele de mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau personalului medical. Orice persoană care prezintă astfel de simptome trebuie transportată imediat la departamentul de urgență al unui spital pentru evaluare și tratament.
- meningită non-infecțioasă temporară (meningită aseptică reversibilă)
 - ➔ Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau personalului medical dacă aveți senzație de înțepenire la nivelul cefei însoțită de unul sau mai multe dintre simptomele următoare: febră, greață, vărsături, durere de cap, sensibilitate neobișnuită la lumină, tulburări mintale.
- creștere a cantității creatininei din sânge,
- proteinurie,
- insuficiență renală acută,
- scădere temporară a globulelor roșii (anemie hemolitică reversibilă/hemoliză), anemie, leucopenie, anizocitoză (inclusiv microcitoză).

Reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate și în experiența după punerea pe piață sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 pacient din 10):

Dureri de cap (inclusiv durere de cap la nivelul sinusurilor, migrenă, disconfort la nivelul capului, cefalee datorată tensionării musculaturii), durere (inclusiv durere de spate), durere la nivelul extremităților, durere a articulațiilor și oaselor (artralgie), durere la nivelul nasului, durere la nivelul feței), febră (inclusiv frisoane), simptome asemănătoare gripei (inclusiv secreții nazale abundente (rinofaringită), dureri în gât - dureri faringolaringiene, vezicule la nivelul gurii și în gât (vezicule orofaringiene), senzație de îngustare a gâtului.

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 pacienți):

Reducere temporară a numărului de celule roșii din sânge (anemie), distrugerea celulelor roșii din sânge (hemoliza inclusiv anemie hemolitică)^β, scăderea numărului de celule albe (leucopenie), hipersensibilitate, amețeli (inclusiv vertij), tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială), înroșire a feței și gâtului (inclusiv bufeuri, înroșire), -hipotensiune arterială (inclusiv scăderea tensiunii arteriale), dificultăți la respirație (dispnee, inclusiv dureri toracice, disconfort toracic, respirație dureroasă), disconfort la nivelul stomacului (greață), vărsături, scaune moi (diaree), durere de stomac, afecțiuni pe piele (inclusiv erupții trecătoare pe piele, mâncărime (prurit), apariție de vezicule (urticarie), erupție cutanată maculopapulară, roșeață a pielii (eritem), peeling al pielii (exfoliere a pielii)), dureri la nivelul mușchilor (inclusiv crampe musculare și rigiditate), somnolență (oboseală), slăbiciune fizică (astenie).

Testele uzuale de laborator pot evidenția, frecvent, modificări ale funcțiilor ficatului (hiperbilirubinemie) precum și modificări ale numărului de celule din sânge (de exemplu, Testul direct Coombs pozitiv, creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei, creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei, creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei).

Mai puțin frecvente (pot apare până la 1 din 100 pacienți):

Meningită temporară neinfecțioasă (meningita reversibilă aseptică), neregularitatea formei globulelor roșii (descoperire microscopică), prezența unui număr crescut de trombocite în sânge (trombocitoză), somnolență, frison (tremor), palpitații, tahicardie, evenimente tromboembolice, lipsa aportului de sânge la nivelul extremităților inferioare care cauzează, de exemplu, durere la mers (boală vasculară periferică), prezența unui exces de proteine serice în urină (proteinurie incluzând creșterea creatininei din sânge), dureri la locul injectării (inclusiv disconfort la nivelul locului de perfuzare).

În cazuri izolate (experiența după punerea pe piață), au fost observate la pacienții tratați cu Privigen următoarele: nivel anormal de scăzut al celulelor albe din sânge numite neutrofile (număr scăzut de neutrofile), șoc anafilactic, respirație dureroasă din cauza leziunii pulmonare acute indusă de transfuzie (LPAIT) și insuficiență renală acută.

^βCazurile de anemie hemolitică după finalizarea studiului clinic controlat au fost observate cu o frecvență semnificativ redusă datorită îmbunătățirii procesului de fabricație al Privigenului.

➔ Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau profesionistului din domeniul sănătății. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Vă rugăm să citiți și punctul 2 „Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Privigen” cu privire la detalii suplimentare referitoare la situațiile care cresc riscul de reacții adverse.

Raportarea de efecte secundare

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Privigen

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Deoarece soluția nu conține conservanți, personalul medical trebuie să o perfuzeze imediat după deschiderea flaconului.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
- A nu se congela.
- A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se utiliza acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau conține particule plutitoare în soluție.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Privigen

- **Substanța activă** este imunoglobulina umană normală (anticorpi de tipul IgG). Privigen conține 100 mg/ml (10%) proteină umană din care minim 98% este IgG. Procentele aproximative ale subclaselor IgG sunt după cum urmează:
 IgG₁ 69 %
 IgG₂ 26 %
 IgG₃ 3 %
 IgG₄ 2 %
 Acest medicament conține urme de IgA (nu mai mult de 25 micrograme/ml).
- **Celelalte componente** (excipienți) sunt aminoacidul prolină și apa pentru preparate injectabile și acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Privigen și conținutul ambalajului

Privigen se prezintă sub formă de soluție perfuzabilă.
 Soluția este limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml sau 40 g/400 ml),
 3 flacoane (10 g/100 ml sau 20 g/200 ml).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

CSL Behring GmbH

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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 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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

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

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

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

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze și mod de administrare

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor:

Indicație	Doza	Frecvența injectărilor
Tratament de substituție		
Imunodeficiențe primare (IDP)	doza inițială: 0,4 - 0,8 g/kg g.c.	la interval de 3 până la 4 săptămâni pentru a obține o concentrație plasmatică minimă a IgG de cel puțin 6 g/l
	doza de întreținere: 0,2 - 0,8 g/kg g.c.	
Imunodeficiențe secundare	0,2 - 0,4 g/kg g.c.	la interval de 3 până la 4 săptămâni pentru a obține concentrații plasmatice minime ale IgG de cel puțin 6 g/l
Imunomodulare		
Trombocitopenie imună primară (TIP)	0,8 - 1 g/kg g. c.	în prima zi, cu posibilitate de repetare o dată în decurs de 3 zile
	sau 0,4 g/kg g. c./zi	timp de 2 până la 5 zile
Sindrom Guillain-Barré	0,4 g/kg g. c./zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg g. c.	într-o singură doză, în asociere cu acidul acetilsalicilic
	doza inițială: 2 g/kg g. c.	doza se administrează fracționat, timp de 2 până la 5 zile
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	doza de menținere: 1 g/kg g. c.	timp de 1 până la 2 zile, la interval de 3 săptămâni
Neuropatia motorie multifocală (MMN)	doza inițială: 2 g/kg g.c.	în decursul a 2-5 zile consecutive
	doza de menținere: 1 g/kg g.c.	la interval de 2 până la 4 săptămâni
	sau 2 g/kg g.c.	sau la interval de 4-8 săptămâni

Mod de administrare

Pentru utilizare intravenoasă.

Imunoglobulina umană normală trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de perfuzare de 0,3 ml/kg g. c. și oră, timp de aproximativ 30 minute. Dacă este bine tolerată, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat până la 4,8 ml/kg și oră

În cazul pacienților cu IDP care au tolerat administrarea cu o viteză de perfuzare de 4,8 ml/kg și oră, viteza de perfuzare poate fi crescută treptat până la maxim 7,2 ml/kg și oră.

Dacă se dorește diluarea anterior perfuzării, Privigen poate fi diluat în soluție de glucoză 5% pentru a obține o concentrație finală de 50 mg/ml (5%).

Precauții speciale

În caz de reacții adverse, fie trebuie redusă viteza de perfuzare, fie trebuie oprită administrarea perfuziei.

Se recomandă ferm, ca de fiecare dată când se administrează Privigen unui pacient, să se înregistreze numele și seria de fabricație pentru a menține o legătură între pacient și seria medicamentului.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul de mai jos.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Pentru administrarea medicamentului Privigen se va folosi o linie de perfuzare prevăzută cu supapă. A se perfora întotdeauna dopul în centru, în interiorul marajului.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau ușor gălbuie. Soluțiile tulburi sau care prezintă precipitate nu trebuie utilizate.

Dacă se dorește diluarea, se recomandă soluția de glucoză 5%. Pentru obținerea unei soluții pe bază de imunoglobulină 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) trebuie diluat cu un volum egal de soluție de glucoză 5%. Pe parcursul diluării medicamentului Privigen, tehnica aseptică trebuie respectată cu strictețe.

Odată ce flaconul a fost perforat în condiții aseptice, conținutul se va utiliza imediat. Deoarece soluția nu conține conservanți, Privigen trebuie perfuzat cât mai curând posibil.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.