

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Privigen 100 mg/ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)\*

1 ml vsebuje:

Humani polispecifični imunoglobulin 100 mg  
(čistost vsaj 98 % IgG)

Ena viala s 25 ml raztopine vsebuje: 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala s 50 ml raztopine vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala s 100 ml raztopine vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala z 200 ml raztopine vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Ena viala z 400 ml raztopine vsebuje: 40 g humanega polispecifičnega imunoglobulina

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG<sub>1</sub> ..... 69 %

IgG<sub>2</sub> ..... 26 %

IgG<sub>3</sub> ..... 3 %

IgG<sub>4</sub> ..... 2 %

Največja vsebnost IgA je 25 mikrogramov/ml.

\*Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Privigen vsebuje približno 250 mmol/l (razpon: 210 do 290) L-prolina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.

Zdravilo Privigen je izotonično, s približno osmolalnostjo 320 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (0 – 18 let) pri:

- sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID – *Primary immunodeficiency syndromes*) z okvarjenim nastajanjem protiteles (glejte poglavje 4.4).
- sekundarni imunski pomanjkljivosti (SID – *Secondary Immunodeficiency*) pri bolnikih s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami, pri neučinkovitem protimikrobnem zdravljenju ter pri bolnikih z bodisi dokazanim okvarjenim nastajanjem specifičnih protiteles (PSAF – *Proven Specific Antibody Failure*)\* ali serumskimi ravnimi IgG <4 g/l.

\* PSAF = nezmožnost doseči najmanj 2-kratno povečanje v titru protiteles IgG proti pnevmokoknemu cepivu, ki vsebuje polisaharidne in polipeptidne antigene

#### Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0 – 18 let) pri:

- primarni imunski trombocitopeniji (ITP) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve ali pred kirurškimi posegi za povečanje števila trombocitov.
- Guillain-Barréjevem sindromu.
- Kawasakijski bolezni (v povezavi z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2).
- Kronični vnetni demielinizacijski polinevropatiji (CIDP - Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy). Izkušenj z intravensko uporabo imunoglobulinov pri otrocih s CIDP je malo.
- multifokalni motorični nevropatiji (MMN).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Nadomestno zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju imunskih pomanjkljivosti.

### Odmerjanje

Odmerek in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Pri nadomestnem zdravljenju bo morda treba odmerek glede na klinični odziv prilagoditi posameznemu bolniku. Odmerek na osnovi telesne mase bo morda treba prilagoditi pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso.

Naslednji režimi odmerjanja so podani kot smernice.

#### *Nadomestno zdravljenje sindromov primarne imunske pomanjkljivosti (PID)*

Režim odmerjanja mora doseči najnižjo raven IgG (ki se meri pred naslednjim infundiranjem) vsaj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za populacijo te starosti. Za pojav ravnovesja po začetku zdravljenja je potrebnih tri do šest mesecev. Priporočeni začetni odmerek je enkrat od 0,4 do 0,8 g/kg telesne mase (tm), ki mu sledi vsaj 0,2 g/kg tm vsake 3 do 4 tedne.

Odmerek, potreben za doseganje najnižje ravni IgG 6 g/l, se doseže z 0,2 do 0,8 g/kg tm/mesec.

Presledek med odmerjanji, ko se doseže dinamično ravnovesje, je od 3 do 4 tedne.

Najnižjo raven IgG je treba meriti in oceniti v povezavi s pogostostjo okužb. Da bi zmanjšali stopnjo bakterijskih okužb, bo morda treba povečati odmerek in si prizadevati za doseganje višje najnižje ravni.

#### *Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot je opredeljeno v poglavju 4.1)*

Z režimom odmerjanja je treba doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 6 g/l ali znotraj normalnega referenčnega razpona za populacijo te starosti. Priporočeni odmerek je 0,2 – 0,4 g/kg tm vsake tri do štiri tedne.

Najnižje ravni IgG je treba meriti in ocenjevati v povezavi s pogostostjo okužb. Odmerek je treba prilagoditi kot je potrebno, da se doseže optimalna zaščita pred okužbami. Pri bolnikih s trdovratnimi okužbami bo morda potrebno odmerek povečati; če se okužbe pri bolniku ne ponavljajo več, pa lahko razmislimo o zmanjšanju odmerka.

#### *Primarna imunska trombocitopenija (ITP)*

Na voljo sta dva možna režima zdravljenja:

- 0,8 do 1g/kg tm 1. dan; ta odmerek se lahko ponovi enkrat v 3 dneh
- 0,4 g/kg/tm vsak dan 2 do 5 dni.

Če se pojavi relaps, se lahko zdravljenje ponovi.

#### *Guillain-Barréjev sindrom*

0,4 g/kg tm/dan 5 dni (možna ponovitev odmerjanja v primeru ponovitve bolezni).

#### *Kawasakijska bolezen*

2,0 g/kg tm je treba dati v enem odmerku. Bolniki se morajo sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

*Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)\**

Priporočeni začetni odmerek je 2 g/kg tm v deljenih odmerkih 2 do 5 zaporednih dni, ki mu sledijo vzdrževalni odmerki 1 g/kg tm 1 do 2 zaporedna dneva vsake 3 tedne.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu. Če po 6 mesecih ni opaznega učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, mora zdravnik na osnovi bolnikovega odziva in vzdrževanja odziva presoditi, ali je primerno dolgotrajno zdravljenje. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na individualni potek bolezni.

*Multifokalna motorična nevropatija (MMN)*

Začetni odmerek: 2 g/kg v obdobju 2 do 5 zaporednih dni

Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsake 2 do 4 tedne ali 2 g/kg vsakih 4 do 8 tednov.

Učinek zdravljenja je treba ovrednotiti po vsakem ciklu. Če se po 6 mesecih ugotovi, da je učinek zdravljenja nezadosten, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, se zdravnik po svoji presoji odloči za dolgoročno zdravljenje na podlagi bolnikovega odziva. Odmerjanje in časovni presledek med posameznimi odmerki bo treba morda prilagoditi glede na potek bolezni pri posameznem bolniku.

Povzetek priporočil za odmerjanje je v spodnji preglednici:

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek</b>	<b>Pogostnost infundiranja</b>
Nadomestno zdravljenje		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti (PID)	začetni odmerek: 0,4 – 0,8 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 0,2 – 0,8 g/kg tm	vsake 3 do 4 tedne, da se doseže najnižja raven IgG vsaj 6 g/l
Sekundarna imunska pomanjkljivost (kot je opredeljeno v poglavju 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg tm	vsake 3 do 4 tedne, da se doseže najnižja raven IgG vsaj 6 g/l
Imunomodulacija		
Primarna imunska trombocitopenija (ITP)	0,8 – 1 g/kg tm  ali  0,4 g/kg tm/dan	1. dan, možna je ponovitev enkrat v 3 dneh  2 do 5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg tm/dan	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg tm	v enem odmerku, skupaj z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)*	začetni odmerek: 2 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 1g/kg tm	v razdeljenih odmerkih v obdobju 2 do 5 dni  vsake 3 tedne v obdobju 1 do 2 dni

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	začetni odmerek: 2 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 1g/kg tm ali 2g/kg tm	v obdobju 2 do 5 zaporednih dni  vsake 2 do 4 tedne ali vsakih 4 do 8 tednov v obdobju 2 do 5 dni
--	--	---

\*Odmerek temelji na odmerku, ki je bil uporabljen v kliničnih študijah, izvedenih z zdravilom Privigen. Odločitev o trajanju zdravljenja več kot 25 tednov je v presoji zdravnika na podlagi bolnikovega odziva in dolgoročnega vzdrževalnega odziva. Odmerjanje in intervale je morda treba prilagoditi v skladu s potekom bolezni pri posamezniku.

#### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0 – 18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj je odmerjanje za posamezne indikacije navedeno po telesni masi in prilagojeno kliničnemu izidu zgoraj navedenih bolezni.

#### *Okvara jeter*

Na voljo ni nobenih dokazov, ki bi kazali, da je potrebna prilagoditev odmerka.

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično upravičena, glejte poglavje 4.4.

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično upravičena, glejte poglavje 4.4.

#### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Privigen je treba infundirati intravensko, z začetno hitrostjo infundiranja 0,3 ml/kg tm/uro približno 30 minut. Če se dobro prenaša (glejte poglavje 4.4), se hitrost dajanja lahko postopoma poveča na 4,8 ml/kg tm/uro.

Pri bolnikih s PID, ki dobro prenašajo hitrost infundiranja 4,8 ml/kg tm/uro, se lahko postopoma hitrost dajanja še poveča na največ 7,2 ml/kg tm/uro.

Če želite pred infundiranjem zdravilo razredčiti, lahko zdravilo Privigen razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze, da dosežete končno koncentracijo 50 mg/ml (5 %). Za navodila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino (humani imunoglobulin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolniki s selektivno pomanjkljivostjo IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravila, ki vsebuje IgA, povzroči anafilaksijo.

Bolniki s hiperprolinemijo tipa I ali II.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Nekateri resni neželeni učinki so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Natančno je treba upoštevati priporočeno hitrost infundiranja v poglavju 4.2. Bolnike je treba skrbno spremljati in opazovati, če se

pojavijo kateri koli simptomi med celotnim časom infundiranja.

Nekateri neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- ob veliki hitrosti infundiranja,
- pri bolnikih s hipogamaglobulinemijo ali agamaglobulinemijo, z ali brez pomanjkanja IgA,
- pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih, kadar se zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom zamenja ali kadar obstaja dolg presledek od predhodnega infundiranja.

Morebitnim zapletom se pogosto lahko izognete tako, da se prepričate, da:

- bolniki niso občutljivi za humani polispecifični imunoglobulin, tako da na začetku zdravilo infundirate počasi (0,3 ml/kg tm/uro),
- se bolniki skrbno spremljajo, če se pojavi kateri koli simptom med infundiranjem. Predvsem bolniki, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolniki, ki so na zdravljenje prešli z alternativnega zdravila i.v. Ig, ali bolniki, pri katerih je bil presledek od predhodnega infundiranja dolg, se spremljajo med prvim infundiranjem in še prvo uro po prvem infundiranju, da bi ugotovili morebitne neželene znake. Vse druge bolnike je potrebno opazovati vsaj 20 minut po dajanju.

V primeru neželenih učinkov je treba hitrost dajanja zmanjšati ali infundiranje ustaviti. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in resnosti neželenih učinkov.

Pri vseh bolnikih uporaba i.v. Ig zahteva:

- ustrezno hidracijo pred začetkom infundiranja i.v. Ig,
- spremljanje količine izločenega urina,
- spremljanje ravni kreatinina v serumu,
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov zanke (glejte poglavje 4.5).

Za bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali pri katerih je treba zdravilo Privigen razredčiti do nižjih koncentracij, je treba upoštevati prisotnost glukoze v priporočeni raztopini za redčenje.

#### Preobčutljivost

Prave preobčutljivostne reakcije so redke. Pojavijo se lahko pri bolnikih s protitelesi proti IgA.

I.v. Ig ni indiciran pri bolnikih s selektivnim pomanjkanjem IgA, kjer je pomanjkanje IgA edina nepravilnost, ki povzroča skrb.

Redko lahko humani polispecifični imunoglobulin inducira padec tlaka z anafilaktoidno reakcijo, tudi pri bolnikih, ki so predhodna zdravljenja s humanim polispecifičnim imunoglobulinom tolerirali.

V primeru šoka je potrebno standardno zdravljenje za šok.

#### Hemolitična anemija

Pripravki z i.v. imunoglobulini lahko vsebujejo protitelesa proti krvnim skupinam, ki lahko delujejo kot hemolizin in sprožijo in vivo pritrjevanje imunoglobulinov na eritrocite, kar povzroči pozitivno direktno antiglobulinsko reakcijo (Coombov test) in v redkih primerih hemolizo. Hemolitična anemija se lahko razvije po zdravljenju z i.v. imunoglobulini zaradi večje sekvestracije eritrocitov. Postopek izdelave zdravila Privigen vključuje korak imunofinitetne kromatografije (IAC – *immunoaffinity chromatography*), ki specifično zmanjšuje protitelesa proti krvnim skupinama A in B (izoaglutinina A in B). Klinični podatki za zdravilo Privigen, izdelano s korakom IAC, kažejo statistično pomembno zmanjšanje hemolitične anemije (glejte poglavje 4.8, razdelek 5).

Pojavili so se posamični primeri ledvične disfunkcije/ledvične odpovedi ali diseminirane intravaskularne koagulacije in smrti, povezani s hemolizo.

Z razvojem hemolize so bili povezani naslednji dejavniki tveganja: visoki odmerki, dani v enkratnem odmerku ali deljenih odmerkih v več dneh; vse krvne skupine, razen 0; in osnovna vnetna bolezen.

Ker o tem učinku pogosto poročajo pri bolnikih, ki nimajo krvne skupine 0 in prejmejo visoke

odmerke za indikacije, ki niso PID, se priporoča povečano nadziranje. Pri bolnikih, ki so dobivali nadomestno zdravljenje za PID, so redko poročali o hemolizi.

Prejemnike i.v. Ig je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hemolize. Če se znaki in/ali simptomi hemolize pojavijo med infundiranjem i.v. Ig ali po njem, mora lečeči zdravnik razmisliti o prekinitvi zdravljenja z i.v. Ig (glejte tudi poglavje 4.8).

#### Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - *Aseptic meningitis syndrome*)

Poročali so o pojavu sindroma aseptičnega meningitisa v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig. Sindrom se običajno začne nekaj ur do 2 dni po zdravljenju z i.v. Ig. Študije likvorja so pogosto pozitivne za pleocitozo do nekaj tisoč celic na mm<sup>3</sup>, pretežno iz granulocitnih vrst, ravni beljakovin pa so zvišane do nekaj sto mg/dl.

AMS se lahko pogosteje pojavi v povezavi z velikimi odmerki (2 g/kg tm) zdravljenja z i.v. Ig.

Pri bolnikih s tovrstnimi znaki in simptomi je treba opraviti temeljit nevrološki pregled, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izključijo drugi vzroki meningitisa.

Prekinitiv zdravljenja z i.v. Ig je imela za posledico remisijo AMS v nekaj dneh brez posledic.

#### Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi o povezavi med uporabo i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, za katero se zdi, da je povezana z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri debelih bolnikih in bolnikih s predhodnimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in anamneza boleznih ožilja ali trombotičnih epizod, bolniki s pridobljenimi ali prirojenimi trombofiličnimi motnjami, bolniki s podaljšanimi obdobji imobilizacije, hudo hipovolemični bolniki, bolniki z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi).

Pri bolnikih s tveganjem trombemboličnih neželenih učinkov je treba zdravila z i.v. Ig uporabljati pri najmanjši hitrosti infundiranja in ustreznem odmerku, ki temelji na klinični presoji.

#### Akutna ledvična odpoved

O primerih akutne ledvične odpovedi so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig. V večini primerov so ugotovili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, debelost, sočasno jemanje nefrotoksičnih zdravil ali starost nad 65 let.

Še posebej pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da imajo lahko povečano tveganje za razvoj akutne ledvične odpovedi, je treba parametre delovanja ledvic oceniti pred infundiranjem i.v. Ig in zatem v ustreznih intervalih.

Pri ledvični okvari je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z i.v. Ig. Medtem ko so bila poročila o ledvični okvari in akutni ledvični odpovedi povezana z uporabo mnogih odobrenih zdravil i.v. Ig, ki vsebujejo različne pomožne snovi kot so saharoza, glukoza in maltoza, so zdravila s saharozo kot stabilizatorjem obsegala nesorazmeren delež skupnega števila. Pri bolnikih s tveganjem je treba pretehtati možnost uporabe zdravil i.v. Ig, ki ne vsebujejo saharoze. Zdravilo Privigen ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Pri bolnikih s tveganjem akutne ledvične odpovedi je treba zdravila i.v. Ig uporabljati pri najmanjši hitrosti infundiranja in ustreznem odmerku, ki temelji na klinični presoji.

#### S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*Transfusion-related acute lung injury (TRALI)*)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so poročali o nekaj primerih akutnega nekardiogenega pljučnega edema [s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*)]. Za TRALI so značilne resna hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se navadno razvijejo med infundiranjem ali do 6 ur po njem, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede neželenih učinkov na pljuča

in ob njihovem pojavu infundiranje takoj prekiniti. TRALI je potencialno življenjsko nevarno stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

#### Vpliv na serološke preiskave

Po infundiranju imunoglobulina lahko prehodno povečanje različnih, pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči lažno pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasivni prenos protiteles na eritrocitne antigene, na primer A, B, D, lahko vpliva na nekatere serološke preiskave za eritrocitna protitelesa, na primer neposredni antiglobulinski test (DAT, neposredni Coombsov test).

#### Povzročitelji nalezljivih bolezni

Zdravilo Privigen je proizvedeno iz človeške plazme. Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro krvodajalcev, presejanje posameznih donacij in zbirov plazme za posebne označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa povzročiteljev. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter za viruse brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A (HAV) in parvovirus B19.

Klinične izkušnje glede odsotnosti prenosa virusa hepatitisa A ali parvovirusa B19 z imunoglobulini so spodbudne, predpostavljajo pa tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 2,3 mg natrija na 100 ml, kar je enako 0,12 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g..

#### Pediatrična populacija

Čeprav je podatkov malo, je pričakovati, da so opozorila, previdnostni ukrepi in dejavniki tveganja pri pediatrični populaciji enaki. V poročilih iz obdobja trženja zdravila so opazili, da so indikacije z visokimi odmerki i.v. Ig pri otrocih, zlasti s Kawasakijsko boleznijo, povezani z višjo stopnjo poročil o hemolitičnih reakcijah v primerjavi z drugimi i.v. Ig indikacijami pri otrocih.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Živa atenuirana virusna cepiva

Uporaba imunoglobulina lahko za vsaj 6 tednov do 3 mesecev poslabša učinkovitost živih atenuiranih virusnih cepiv, kot so ošpice, rdečke, mumps in norice. Po uporabi tega zdravila morajo pred cepljenjem z živimi atenuiranimi virusnimi cepivi preteči vsaj 3 meseci. Pri ošpicah lahko to poslabšanje traja do 1 leta. Zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti status protiteles.

#### Diuretiki zanke

Izogibanje sočasni uporabi diuretikov zanke.

#### Pediatrična populacija

Čeprav je podatkov malo, je pričakovati, da se lahko pri pediatrični populaciji pojavijo enake interakcije.



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, zato se sme nosečnicam in doječim materam dajati samo s previdnostjo. Zdravila i.v. Ig prehajajo skozi posteljico, še najbolj v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati neugodnih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ali novorojenčka.

Eksperimentalne študije pomožne snovi L-proline na živalih ne kažejo posrednih ali neposrednih toksičnih učinkov na nosečnost, embrionalni ali fetalni razvoj.

### Dojenje

Imunoglobulini se izločajo v mleko in lahko prispevajo k zaščiti novorojenčka pred povzročitelji bolezni, ki vstopajo skozi sluznico.

### Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini nakazujejo, da škodljivih učinkov na plodnost ni pričakovati.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Privigen ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki med zdravljenjem doživijo neželene učinke, morajo počakati, da izzvenijo, preden vozijo ali upravljajo stroje.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Občasno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so mrzlica, glavobol, omotica, povečana telesna temperatura, bruhanje, alergijske reakcije, navzea, bolečine v sklepih, nizek krvni tlak in zmerna bolečina v križu v povezavi z intravenskim dajanjem humanih imunoglobulinov.

V redkih primerih lahko humani polispecifični imunoglobulini povzročijo nenadno znižanje krvnega tlaka, v posameznih primerih pa anafilaktični šok, celo kadar bolnik pri predhodni uporabi ni pokazal preobčutljivosti.

Pri humanem polispecifičnem imunoglobulinu so opazili primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa in redke primere prehodnih kožnih reakcij (vključno s kožnim eritematoznim lupusom – neznana pogostnost).

Pri bolnikih, zlasti s krvnimi skupinami A, B in AB, so pri imunomodulacijskem zdravljenju opazili reverzibilne hemolitične reakcije. Redko se lahko po zdravljenju z visokimi odmerki i.v. imunoglobulina razvije hemolitična anemija, zaradi katere je potrebna transfuzija (glejte poglavje 4.4).

Opazili so zvišanje ravni kreatinina v serumu in/ali akutno ledvično odpoved.

Zelo redko: s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (*Transfusion-related acute lung injury* (TRALI)) in trombembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoka venska tromboza.

### Neželeni učinki v obliki preglednice

Z zdravilom Privigen so opravili sedem kliničnih študij; ki so vključevale bolnike s PID, ITP in CIDP. V osrednji študiji PID je bilo vključenih 80 bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Privigen. Od njih jih je 72 končalo 12-mesečno zdravljenje. V podaljšani PID študiji je bilo vključenih 55 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Privigen. Druga klinična študija je vključevala 11 bolnikov s PID na Japonskem. Dve študiji z ITP sta bili opravljeni pri 57 bolnikih za vsako študijo. Dve študiji CIDP sta bili opravljeni pri 28 in 207 bolnikih.

Večina neželenih učinkov zdravila (*Adverse Drug Reaction* - ADR), opaženih v teh sedmih kliničnih študijah, je bilo blagih do zmernih.

Spodnja preglednica prikazuje pregled neželenih učinkov zdravila (ADR), o katerih so poročali v sedmih kliničnih študijah, glede na MedDRA klasifikacijo organskih sistemov (*System Organ Class* - SOC), priporočenih izrazov in pogostnost.

Pogostnosti so bile ocenjene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Pogostnost spontano poročenih neželenih učinkov zdravila (ADR) iz obdobja trženja je ocenjena kot "neznana pogostnost".

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infuzijo
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	aseptični meningitis	občasni	redki
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	anemija, hemoliza (vključno s hemolitično anemijo) <sup>β</sup> , levkopenija	pogosti	občasni
	anizocitoza (vključno z mikrocitozo)	občasni	občasni
	trombocitoza		redki
	zmanjšano število nevrofilcev	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	preobčutljivost	pogosti	občasni
	anafilaktični šok	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol (vključno z sinusnim glavobolom, migreno, neprijetnim občutkom v glavi, tenzijski glavobol)	zelo pogosti	zelo pogosti
	omotica (vključno z vrtoglavico)	pogosti	občasni
	somnolenca	občasni	občasni
	tremor		redki
<b>Srčne bolezni</b>	palpitacije, tahikardija	občasni	redki
<b>Žilne bolezni</b>	hipertenzija, navali vročine (vključno z vročinskimi oblivi, hiperemijo)	pogosti	občasni
	hipotenzija		redki
	trombembolični dogodki, vaskulitis (vključno s periferno žilno motnjo)	občasni	redki
	s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	dispneja (vključno z bolečino v prsih, tiščanjem v prsih), boleče dihanje)	pogosti	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea, bruhanje, driska,	pogosti	pogosti
	bolečina v trebuhu		občasni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hiperbilirubinemija	pogosti	redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	bolezni kože (vključno z izpuščajem, pruritusom, urtikarijo, makulopapuloznim izpuščajem, eritem, eksofoliacijo kože)	pogosti	pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mialgija (vključno z mišičnimi krči, mišično-skeletno otrdelostjo, mišično-skeletno bolečino)	pogosti	občasni

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infuzijo
<b>Bolezni sečil</b>	proteinurija, povečan kreatinin v krvi	občasni	redki
	akutna odpoved ledvic	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, bolečinami v okončinah, artralgijsko, bolečinami v vratu, obrazno bolečino), pireksija (vključno z mrazenjem), gripi podobno obolenje (vključno z nazofaringitisom, bolečinami v žrelu in grlu, orofaringealnimi mehurji, stiskanjem v žrelu)	zelo pogosti	pogosti
	utrujenost	pogosti	pogosti
	astenija (vključno z mišično šibkostjo)		občasni
<b>Preiskave</b>	bolečina na mestu injiciranja (vključno z nelagodnjem na mestu infundiranja)	občasni	redki
	znižana koncentracija hemoglobina (vključno z zmanjšanjem števila eritrocitov, zmanjšan hematokrit), pozitivni (neposredni) Coombsov test, povečana alanin-aminotransferaza, povečana aspartat-aminotransferaza, zvišanje ravni laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni

<sup>β</sup> Pogostnost je izračunana na podlagi študij, ki so bile opravljene pred izvajanjem koraka imunofinitetne kromatografije (IAC) za zmanjšanje izoaglutininov pri izdelavi zdravila Privigen. V študiji o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS – *Post-Authorization Safety Study*): “Uporaba zdravila Privigen in hemolitična anemija pri odraslih in otrocih ter varnostni profil zdravila Privigen pri otrocih s CIDP – Opazovalna kohortna bolnišnična študija, izvedena v ZDA”, v kateri so ocenjevali podatke 7.759 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Privigen, so ugotovili 4 primere hemolitične anemije po koraku IAC, medtem ko so pri 9.439 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Privigen pred izvedbo koraka IAC (izhodišče), ugotovili 47 primerov hemolitične anemije; 89-odstotno, statistično pomembno zmanjšanje celokupne stopnje verjetne hemolitične anemije je bilo dokazano na podlagi razmerja stopnje incidence 0,11; prilagojeno na bolnišnično/ambulantno zdravljenje, starost, spol, odmerek zdravila Privigen in indikacijo za uporabo zdravila Privigen (enostranska p-vrednost <0,01). Verjetni primeri hemolitične anemije so bili opredeljeni s kodo po mednarodni klasifikaciji bolezni MKB-9 oz. MKB-10 za stanje ob odpustu po bolnišnični obravnavi, ki je specifična za hemolitično anemijo. Verjetni primeri hemolitične anemije so obsegali neopredeljeno transfuzijsko reakcijo, prepoznano na podlagi MKB-9 oz. MKB-10 kod za stanje ob odpustu ali na podlagi pregleda opisov stroškov bolnišničnega zdravljenja v časovni povezavi s testom za ugotavljanje vrednosti haptoglobina, neposrednim antiglobulinskim ali posrednim antiglobulinskim testom, ki se izvaja pri obravnavi hemolitične anemije.

Za informacije o varnosti glede povzročiteljev nalezljivih bolezni glejte poglavje 4.4.

#### Pediatrična populacija

V kliničnih študijah zdravila Privigen s pediatričnimi bolniki se pogostnost, narava in resnost neželenih učinkov pri otrocih in odraslih niso razlikovali. V poročilih iz obdobja trženja so opazili, da je delež primerov hemolize za vse poročane primere, ki so se pojavili pri otrocih nekoliko višji kot pri odraslih. Za podrobnosti o dejavnih tveganja in priporočilih za spremljanje glejte poglavje 4.4.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči čezmerno nabiranje tekočine in hiperviskoznost, predvsem pri bolnikih s tveganjem, vključno s starejšimi osebami ali bolniki s srčno ali ledvično okvaro.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: imunoglobulini, normalni humani, za intravaskularno uporabo, oznaka ATC: J06BA02.

Humani polispecifični imunoglobulin večinoma vsebuje funkcionalno nepoškodovan imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti infekcioznim povzročiteljem.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, prisotna v normalni populaciji. Navadno se pripravlja iz zbirov plazme od vsaj 1000 darovalcev. Distribucija podrazredov imunoglobulina G je skoraj sorazmerna z distribucijo v avtohtoni človeški plazmi. Ustrezni odmerki tega zdravila lahko vrnejo nenormalno nizko raven imunoglobulina G na normalno vrednost in tako pomagajo pri okužbah.

Mehanizem delovanja pri indikacijah (razen nadomestnega zdravljenja) ni popolnoma raziskan, vendar vključuje imunomodulacijske učinke.

Varnost in učinkovitost zdravila Privigen je bila ocenjena v 7 prospektivnih, odprtih, multicentričnih študijah z eno skupino, ki so bile opravljene v Evropi (študije z ITP, PID in CIDP), na Japonskem (študije s PID in CIDP) in ZDA (študije s PID in CIDP).

Dodatni podatki glede varnosti so bili zbrani v študiji o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS – *Post-Authorization Safety Study*), opazovalnem, multicentričnem preskušanju pri bolnikih z različnimi imunološkimi stanji, ki je bilo izvedeno v ZDA.

#### PID

V osrednjo študijo PID je bilo vključenih skupno 80 bolnikov, starih med 3 in 69 let. 19 otrok (3 do 11 let), 12 mladostnikov (12 do 16 let) in 49 odraslih so 12 mesecev zdravili z zdravilom Privigen. Dali so 1038 infuzij, od tega 272 (16 bolnikom) v 3-tedenskem režimu in 766 (64 bolnikom) v 4-tedenskem režimu. Mediani odmerki, dani v 3-tedenskem in 4-tedenskem režimu zdravljenja so bili skoraj identični (428,3 oz. 440,6 mg IgG/kg telesne mase).

V podaljšek študije PID je bilo vključenih skupno 55 bolnikov, starih med 4 in 81 let. 13 otrok (3 do 11 let), 8 mladostnikov (12 do 15 let) in 34 odraslih so 29 mesecev zdravili z zdravilom Privigen. Dali so 771 infuzij, pri čemer je bil mediani uporabljeni odmerek 492,3 mg IgG/kg telesne mase.

#### ITP

V osrednjo študijo ITP je bilo vključenih skupno 57 bolnikov, starih med 15 in 69 let, ki so prejeli 2 infuziji zdravila Privigen, kar je skupaj 114 infuzij. Načrtovani odmerek 1 g/kg telesne mase na infuzijo so pri vseh bolnikih strogo upoštevali (mediani odmerek 2.000 mg IgG/kg telesne mase).

V drugi študiji ITP je 57 bolnikov z ITP (izhodiščno število trombocitov  $\leq 30 \times 10^9/l$ ), starih od 18 do 65 let, prejelo zdravilo Privigen v odmerku 1 g/kg telesne mase. Tretji dan so bolniki lahko prejeli drugi odmerek 1 g/kg telesne mase, za bolnike, ki so imeli na 3. dan število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ , je bil ta drugi odmerek obvezen. Na splošno se je pri 42 preiskovancih (74 %) število trombocitov najmanj enkrat povečalo na  $\geq 50 \times 10^9/l$  v 6 dneh po prvi infuziji, kar je bilo v pričakovanem razponu. Drugi odmerek pri preiskovancih s številom trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$  po prvem odmerku je prinesel ustrezne dodatne koristi v smislu večjega in dolgotrajnejšega povečanja števila trombocitov v

primerjavi z enkratnim odmerkom. Med preiskovanci s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$  po prvem odmerku jih je 30 % po obveznem drugem odmerku doseglo odziv trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

### CIDP

V prvi študiji CIDP, prospektivnem multicentričnem odprtem preskušanju (vpliv zdravila Privigen na mobilnost in avtonomnost, študija PRIMA), so 28 bolnikov (13 preiskovancev, ki so predhodno prejeli i.v. Ig in 15 preiskovancev, ki ga predhodno niso prejeli) zdravili z zdravilom Privigen s polnilnim odmerkom 2 g/kg tm 2–5 dni, ki mu je sledilo 6 vzdrževalnih odmerkov 1g /kg tm 1–2 dni vsake tri tedne. Predhodno zdravljenim bolnikom so prenehali dajati i.v. Ig, dokler niso potrdili poslabšanja stanja, nakar so začeli dobivati zdravilo Privigen. Na prilagojeni 10-točkovni lestvici INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* – vzrok in zdravljenje vnetne nevropatije) so do 25. tedna zdravljenja pri 17 od 28 bolnikov opazili klinično pomembno izboljšanje za vsaj 1 točko od izhodišča. Stopnja odziva po INCAT je bila 60,7 % (95-% interval zaupanja [42,41; 76,4]). 9 bolnikov se je odzvalo po prejemu začetnega indukcijskega odmerka do 4. tedna, 16 bolnikov pa do 10. tedna.

Rezultat mišične moči, izmerjen po MRC (Medical Research Council), se je pri vseh bolnikih izboljšal za 6,9 točke (95-% interval zaupanja [4,11; 9,75]), pri predhodno zdravljenih bolnikih za 6,1 točke (95-% interval zaupanja [2,72; 9,44]) in pri nezdravljenih bolnikih za 7,7 točke (95-% interval zaupanja [2,89; 12,44]). Stopnja odzivnosti bolnikov po MRC, zvišana za vsaj 3 točke, je bila 84,8 %, kar je podobno kot pri predhodno zdravljenih (81,5 % [58,95; 100,00]) in nezdravljenih (86,7 % [69,46; 100,00]) bolnikih.

Pri bolnikih, opredeljenih kot neodzivni po INCAT, se je mišična moč izboljšala za 5,5 točke (95-% interval zaupanja [0,6; 10,2]) v primerjavi z bolniki, odzivni po INCAT (7,4 točke (95-% interval zaupanja [4,0; 11,7])).

V drugi prospektivni, multicentrični, randomizirani, s placebo kontrolirani klinični študiji (preskušanje PATH – "Polinevropatija in zdravljenje z zdravilom Hizentra") so v predrandomizacijski fazi študije 207 preiskovancev s CIDP zdravili z zdravilom Privigen. Vsi preiskovanci so predhodno vsaj 8 tednov prejeli intravenske imunoglobuline (IVIg) in so bili od njih odvisni; slednje je bilo potrjeno s klinično opaznim poslabšanjem med fazo do 12 tednov trajajoče odtegnitve IVIg. Preiskovanci so prejeli polnilni odmerek zdravila Privigen 2 g/kg telesne mase, potem pa do 4 vzdrževalne odmerke zdravila Privigen 1 g/kg telesne mase na 3 tedne do 13 tednov. Po kliničnem poslabšanju med odtegnitvijo IVIg je bilo klinično izboljšanje CIDP opredeljeno predvsem z zmanjšanjem prilagojene ocene INCAT za  $\geq 1$  točko. Dodatne mere izboljšanja CIDP so bile: povečanje ocene R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) za  $\geq 4$  točke, povečanje povprečne moči stiska za  $\geq 8$  kPa ali povečanje sumarne ocene MRC za  $\geq 3$  točke. V celoti so do 13. tedna zabeležili izboljšanje vsaj enega od omenjenih meril pri 91 % preiskovancev (188 bolnikov). Na podlagi prilagojene ocene INCAT je bil delež odzivnih bolnikov do 13. tedna 72,9 % (151/207 bolnikov); 149 bolnikov se je odzvalo že do 10. tedna. Skupno 43 od 207 bolnikov je glede na prilagojeno oceno INCAT doseglo boljše stanje CIDP kakor so ga imeli ob vstopu v študijo.

Povprečno izboljšanje na koncu zdravljenja je bilo v primerjavi z referenčnim obiskom v študiji PRIMA 1,4 točke (1,8 točke pri preiskovancih, predhodno že zdravljenih z IVIg) in v študiji PATH 1,2 točke.

V študiji PRIMA se je glede na sumarno oceno MRC (*Medical Research Council*) odzvalo (odziv je bil opredeljen kot povečanje za  $\geq 3$  točke) 85 % bolnikov (87 % tistih, ki še niso prejeli IVIg, in 82 % tistih, ki so že prejeli IVIg), v študiji PATH pa 57 %. V celoti je bil mediani čas do prvega odziva glede na sumarno oceno MRC v študiji PRIMA 6 tednov (6 tednov pri tistih, ki še niso prejeli IVIg, in 3 tedne pri tistih, ki so že prejeli IVIg) in v študiji PATH 9,3 tedna. Sumarna ocena MRC se je v študiji PRIMA izboljšala za 6,9 točke (7,7 točke pri tistih, ki še niso prejeli IVIg, in 6,1 točke pri tistih, ki so že prejeli IVIg) in v študiji PATH za 3,6 točke. Moč stiska dominantne roke se je v študiji PRIMA izboljšala za 14,1 kPa (17,0 kPa pri tistih, ki še niso prejeli IVIg, in 10,8 kPa pri tistih, ki so že prejeli IVIg) in v študiji PATH za 12,2 kPa. Rezultati za nedominantno roko so bili v preskušanju PRIMA in preskušanju PATH podobni.

Profil učinkovitosti in varnosti je bil pri bolnikih s CIDP v študiji PRIMA in študiji PATH v celoti podoben.

Študija o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS – Post-Authorization Safety Study)

V opazovalni bolnišnični kohortni študiji o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) so tveganje za hemolitično anemijo po zdravljenju z zdravilom Privigen vrednotili pri bolnikih z različnimi imunološkimi stanji od 1. januarja 2008 do 30. aprila 2019. Tveganje za hemolitično anemijo so ocenili pred (izhodišče) in po izvedbi ukrepa za zmanjšanje tveganja, to je uvedbe koraka imuno-afinitetne kromatografije (IAC) v postopku izdelave zdravila Privigen. Verjetni primeri hemolitične anemije so bili opredeljeni s kodo po MKB-9 oz. MKB-10 za stanje ob odpustu po bolnišnični obravnavi, ki je specifična za hemolitično anemijo. (Verjetni primeri hemolitične anemije so obsegali neopredeljeno transfuzijsko reakcijo, prepoznano na podlagi MKB-9 oz. MKB-10 kod za stanje ob odpustu ali na podlagi pregleda opisov stroškov bolnišničnega zdravljenja v časovni povezavi s testom za ugotavljanje vrednosti haptoglobina, neposrednim antiglobulinskim ali posrednim antiglobulinskim testom, ki se izvaja pri obravnavi hemolitične anemije.)

Statistično pomembno znižanje (89 %) stopnje hemolitične anemije (na podlagi razmerja stopnje incidence 0,11; prilagojeno na bolnišnično/ambulantno zdravljenje, starost, spol, odmerek zdravila Privigen in indikacijo za uporabo zdravila; enostransko p-vrednost <0,01) so opazili po izvedbi koraka IAC v primerjavi z izhodiščem:

	<b>Izhodišče</b>	<b>IAC</b>
Obdobje <sup>φ</sup>	1. januar 2008- 31. december 2012	1. oktober 2016- 30. april 2019
Mediana anti-A titrov <sup>ξ</sup>	1:32	1:8
Mediana anti-B titrov <sup>ξ</sup>	1:16	1:4
Primeri verjetne hemolitične anemije <sup>α</sup>	47	4
Število bolnikov (n)	n=9439	n=7759
Groba stopnja incidence verjetne hemolitične anemije <sup>α</sup> na 10.000 ogroženih bolnikov-dni	0,74 95% IZ <sup>&amp;</sup> : 0,54-0,98	0,08 95% IZ: 0,02-0,20
Znižanje stopnje incidence verjetne hemolitične anemije <sup>α</sup> glede na izhodišče	-	89 %
Prilagojeno <sup>□</sup> razmerje stopnje incidence za hemolitično anemijo glede na izhodišče	-	0,11 95% IZ: 0,04-0,31, Enostranska p-vrednost: <0,01

<sup>φ</sup> Izključitev darovalcev človeške krvne plazme z visokimi titri anti-A, ki so jo izvedli med 1. oktobrom 2013 in 31. decembrom 2015 kot začetni ukrep za zmanjšanje tveganja za pojav hemolitične anemije, je pokazala 38-odstotno zmanjšanje incidence verjetne hemolitične anemije v primerjavi z izhodiščem. Pozneje so ta ukrep zamenjali s korakom IAC v postopku izdelave zdravila Privigen, kot je navedeno zgoraj.

<sup>ξ</sup> Mediana titrov izoaglutinina, izmerjena z neposrednim testom v skladu s Ph.Eur

<sup>α</sup> Primer verjetne hemolitične anemije: opredeljen s kodo po MKB-9 oz. MKB-10 za stanje ob odpustu po bolnišnični obravnavi, ki je specifična za hemolitično anemijo, ter s pojavnostjo v časovnem intervalu od prve infuzije do 30 dni po zadnji infuziji, če je bolnik dobil >1 infuzijo zdravila Privigen.

<sup>&</sup> Interval zaupanja

<sup>□</sup> Prilagojeno na: bolnišnično/ambulantno zdravljenje, starost, spol, odmerek zdravila Privigen in indikacijo za uporabo zdravila Privigen

Zmanjšanje stopnje incidence verjetne hemolitične anemije po uvedbi IAC v primerjavi z izhodiščem je bilo še posebej izrazito pri bolnikih, zdravljenih z odmerki zdravila Privigen  $\geq 0,75$  g/kg telesne mase.

Poleg so v celotnem obdobju trajanja študije od 1. januarja do 2008 do 30. aprila 2019 ugotovili 28 primerov pediatričnih bolnikov s CIDP, starih <18 let. Nobeden od pediatričnih bolnikov s CIDP, ki so prejeli skupno 486 apliciranj zdravila Privigen, ni imel hemolitične anemije, AMS, akutne ledvične odpovedi, hude anafilaktične reakcije ali tromboemboličnega dogodka. Pri dveh bolnikih je prišlo do zmerne anafilaktične reakcije, kar pomeni 0,4 % vseh apliciranj zdravila Privigen.

#### Pediatrična populacija

Razlik v farmakodinamičnih lastnostih in varnostnem profilu med odraslimi in pediatričnimi bolniki v študiji niso opazili.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je v bolnikovem obtoku popolnoma biološko uporaben takoj po intravenski uporabi.

#### Porazdelitev

Relativno hitro se porazdeli med plazmo in ekstravaskularno tekočino, in po približno 3–5 dneh doseže ravnovesje med intra- in ekstravaskularnimi predeli.

#### Izločanje

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema. Razpolovni čas se lahko pri bolnikih razlikuje. Farmakokinetični parametri za zdravilo Privigen so bili določeni v klinični študiji pri bolnikih s PID (glejte poglavje 5.1). Petindvajset bolnikov (starih od 13–69 let) je sodelovalo v farmakokinetični oceni. V tej študiji je bila mediana razpolovnega časa zdravila Privigen pri bolnikih s PID 36,6 dneva. V razširitvi te študije je bila pri trinajstih bolnikih s PID (starih od 3–65 let) opravljena dodatna farmakokinetična podštudija. V tej študiji je bila mediana razpolovnega časa zdravila Privigen 31,1 dneva (glejte spodnjo preglednico).

#### **Farmakokinetični parametri zdravila Privigen pri bolnikih s PID**

<b>Parameter</b>	<b>Osrednja študija (N = 25) ZLB03_002 CR Srednja vrednost (razpon)</b>	<b>Podaljšana študija (N = 13) ZLB05_006CR Srednja vrednost (razpon)</b>
$C_{max}$ (največja, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
$C_{min}$ (najmanjša, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (3-tedenski urnik) 9,4 (7,3–13,2) (4-tedenski urnik)
$t_{1/2}$ (dnevi)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

$C_{max}$  – največja koncentracija v serumu;  $C_{min}$  – najmanjša koncentracija (najnižja raven) v serumu;  $t_{1/2}$  – razpolovni čas eliminacije.

#### Pediatrična populacija

Razlik v farmakokinetičnih parametrih med odraslimi in pediatričnimi bolniki s PID v študiji niso opazili. Podatkov o farmakokinetičnih lastnostih v pediatrični populaciji s CIDP ni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Imunoglobulin je normalen sestavni del človeškega telesa. L-prolin je fiziološka, neesencialna aminokislina.

Varnost zdravila Privigen so ocenili v številnih predkliničnih študijah, pri čemer so bili posebno pozorni na pomožno snov L-prolin. Nekatere objavljene študije v zvezi s hiperprolinemijo so pokazale, da dolgotrajna uporaba velikih odmerkov L-prolina vpliva na razvoj možganov pri zelo mladih podganah. Vendar pa v študijah, kjer je bilo odmerjanje načrtovano tako, da je ustrezalo kliničnim indikacijam zdravila Privigen, niso opazili nikakršnih učinkov na možgane. Neklinični

podatki na podlagi varnostne farmakologije in študij toksičnosti niso pokazali nobenega posebnega tveganja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-prolin  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, redčili ali vehikli, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### Obstojnost po prvem odprtju:

Ko prebodete zamašek viala, morate njeno vsebino porabiti takoj. Raztopina ne vsebuje konzervansov, zato je treba zdravilo Privigen infundirati takoj.

#### Obstojnost po redčenju:

Če se zdravilo redči, se priporoča takojšnja uporaba zdravila, razredčenega na nižje koncentracije (glejte poglavje 6.6). Dokazana je bila 10-dnevna stabilnost zdravila Privigen po razredčitvi s 5-odstotno raztopino glukoze do končne koncentracije 50 mg/ml (5 %) pri 30 °C; vendar vidika mikrobne kontaminacije niso preučili.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

25 ml raztopine v eni viali (steklo vrste I) z zamaškom (elastomernim), zaporko (z aluminijastim navojem), s tesnilom Flip Off (plastičnim), oznako z vgrajeno zanko.

50 ali 100 ml raztopine v eni viali (steklo vrste I ali II) z zamaškom (elastomernim), zaporko (z aluminijastim navojem), s tesnilom Flip Off (plastičnim), oznako z vgrajeno zanko.

200 ali 400 ml raztopine v eni viali (steklo vrste II) z zamaškom (elastomernim), zaporko (z aluminijastim navojem), s tesnilom Flip Off (plastičnim), oznako z vgrajeno zanko.

#### Velikosti pakiranja

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.



## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Privigen se dobavlja v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, v vialah za enkratno uporabo. Zdravilo je treba pred uporabo segreti na sobno temperaturo (25 °C). Za infundiranje zdravila Privigen je treba uporabiti prezračevano infuzijsko cevko. Izpiranje infuzijskih cevk s fiziološko raztopino ali 5-odstotno raztopino glukoze je dovoljeno. Zamašek vedno prebodite v središču, znotraj označenega območja.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna ter brezbarvna ali rumenkasta. Ne uporabljajte motnih raztopin ali raztopin z usedlinami.

Če želite zdravilo razredčiti, uporabite 5-odstotno raztopino glukoze. Za imunoglobulinsko raztopino 50 mg/ml (5 %) morate zdravilo Privigen 100 mg/ml (10 %) razredčiti z enako količino 5-odstotne raztopine glukoze. Med redčenjem zdravila Privigen je treba dosledno uporabljati aseptično tehniko.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. april 2008  
Datum prvega podaljšanja: 28. november 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE  
UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI),  
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22  
Švica

ali

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

### Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Privigen 100 mg/ml raztopina za infundiranje  
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml vsebuje:  
humani polispecifični imunoglobulin 100 mg  
čistost IgG .....  $\geq 98\%$   
IgA .....  $\leq 25$  mikrogramov

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Oznaka za skupno vsebnost in volumen vsebnika bo v zgornjem desnem kotu prednje strani škatle.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-prolin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje (10 %)

Vsebuje 1 vialo.

Vsebuje 3 viale.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za intravensko uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

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

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

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

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (pakiranje s 3 vialami)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakiranje s 3 vialami)

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**



Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

<b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b>
--

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI**

VIALA

**1. IME ZDRAVILA**

Privigen 100 mg/ml raztopina za infundiranje  
humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml vsebuje:  
humani polispecifični imunoglobulin 100 mg. Čistost IgG  $\geq$  98 %. IgA  $\leq$  25 mikrogramov.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Oznaka za skupen volumen in volumen vsebnika bo v zgornjem desnem kotu embalaže.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-prolin, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje (10 %)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za intravensko uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml  
EU/1/08/446/002 10 g/100 ml  
EU/1/08/446/003 20 g/200 ml  
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml  
EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (pakiranje s 3 vialami)  
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (pakiranje s 3 vialami)  
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Privigen 100 mg/ml (10 %) raztopina za infundiranje humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Privigen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Privigen
3. Kako uporabljati zdravilo Privigen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Privigen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Privigen in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Privigen**

Zdravilo Privigen sodi v razred zdravil, imenovanih humani polispecifični imunoglobulini. Imunoglobulini so znani tudi kot protitelesa in so krvne beljakovine, ki pomagajo vašemu telesu pri boju proti okužbam.

##### **Kako deluje zdravilo Privigen**

Zdravilo Privigen vsebuje imunoglobuline, pripravljene iz krvi zdravih oseb. Zdravilo deluje na povsem enak način kot imunoglobulini, ki so običajno prisotni v človeški krvi.

##### **Za kaj se uporablja zdravilo Privigen**

Zdravilo Privigen se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok (0–18 let) v naslednjih primerih:

- A) Povečanje nenormalno nizkih ravni imunoglobulinov v vaši krvi na normalno raven (nadomestno zdravljenje):
1. bolniki s prirojeno zmanjšano sposobnostjo ali nesposobnostjo proizvodnje imunoglobulinov (primarna imunska pomanjkljivost (PID – *primary immunodeficiencies*)).
  2. bolniki s pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo (SID – *secondary Immunodeficiency*), ki imajo hude ali ponavljajoče se okužbe, neučinkovito protimikrobno zdravljenje ter bodisi dokazano okvarjeno nastajanje specifičnih protiteles ali serumske ravni IgG <4 g/l.
- B) Zdravljenje nekaterih vnetnih motenj (imunomodulacija). Obstaja 5 skupin:
1. bolniki s premajhnim številom trombocitov (primarna imunska trombocitopenija (ITP)) in z velikim tveganjem krvavitve ali ki bodo imeli v bližnji prihodnosti kirurški poseg;
  2. bolniki z Guillain-Barréjevim sindromom. To je akutna bolezen, za katero je značilno vnetje perifernega živčevja, ki povzroča hudo mišično šibkost, večinoma v nogah in zgornjih udih;

3. bolniki s Kawasakijevo boleznijo. To je akutna bolezen, ki večinoma prizadene majhne otroke. Zanj je značilno vnetje krvnih žil po celem telesu.
4. bolniki s kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo (CIDP - *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). To je kronična bolezen, za katero je značilno vnetje perifernih živcev, ki povzroča mišično oslabelost in/ali odrevenelost, povečini v nogah in zgornjih okončinah.
5. bolniki z multifokalno motorično nevropatijo (MMN). To je počasi napredujoča bolezen motoričnih živcev, ki se kaže s šibkostjo rok in nog.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Privigen

- ➔ Prosimo, da pozorno preberete to poglavje. Preden boste prejeli zdravilo Privigen, morate vi in vaš zdravnik upoštevati te informacije.

**NE** uporabljate zdravila Privigen

- če ste alergični na humane imunoglobuline ali prolin.
- če so se v vaši krvi razvila protitelesa proti imunoglobulinom vrste IgA.
- če imate hiperprolinemijo tipa I ali II (genska motnja, ki povzroča preveč aminokislina prolin v krvi). To je izjemno redka motnja. Na svetu je znanih samo nekaj družin s to boleznijo.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Katere okoliščine povečajo tveganje za nastanek neželenih učinkov?

- ➔ Pred zdravljenjem zdravniku ali zdravstvenemu delavcu povejte, če katere od naštetih okoliščin veljajo za vas:
- 1 dan ali več dni ste prejeli visoke odmerke tega zdravila, vaša krvna skupina pa je A, B ali AB in/ali imate osnovno vnetno bolezen. V teh okoliščinah so pogosto poročali, da imunoglobulini povečajo tveganje za razkroj eritrocitov (hemoliza).
  - Če ste debeli, starejši, imate sladkorno bolezen, ste bili dolgotrajno priklenjeni na posteljo, imate visok krvni tlak, imate premajhen krvni volumen (hipovolemija), imate težave s krvnimi žilami (žilne bolezni), imate povečano nagnjenost k strjevanju krvi (trombofilija ali trombotične epizode) ali imate bolezen ali stanje, ki povzroča zgoščevanje krvi (hiperviskozna kri). V teh okoliščinah lahko imunoglobulini povečajo tveganje za srčno kap (srčni infarkt), možgansko kap, krvne strdke v pljučih (pljučna embolija) ali zaporo žile v nogi, čeprav le zelo redko.
  - Ste sladkorni bolnik. Čeprav zdravilo Privigen ne vsebuje sladkorja, ga je mogoče razredčiti s posebno sladkorno raztopino (5 % glukoza), kar lahko vpliva na vašo raven sladkorja v krvi.
  - Imate ali ste imeli težave z ledvicami ali jemljete zdravila, ki lahko škodujejo vašim ledvicam (nefrotoksična zdravila). V teh okoliščinah lahko imunoglobulini povečajo tveganje za resno hitro odpoved delovanja ledvic (akutna ledvična odpoved), čeprav le zelo redko. Odpoved delovanja ledvic s smrtnim izidom se je pojavila v posameznih primerih, povezanih s hemolizo.

Kakšno nadziranje je potrebno med infundiranjem?

Zaradi vaše osebne varnosti, bo zdravljenje z zdravilom Privigen potekalo pod nadzorom zdravnika ali zdravstvenega delavca. Navadno vas bodo opazovali med celotnim infundiranjem in vsaj še 20 minut po njem. V nekaterih primerih bodo nujni posebni previdnostni ukrepi. Taki primeri so:

- zdravilo Privigen prejimate pri veliki hitrosti infundiranja *ali*
- zdravilo Privigen prejimate prvič ali pa zdravilo Privigen prejimate po dolgi prekinitvi zdravljenja (na primer po več mesecih).

V teh primerih vas bodo skrbno opazovali med celotnim infundiranjem in vsaj še eno uro po njem.

Kdaj bo treba infuzijo upočasniti ali ustaviti?

- Morda ste alergični (preobčutljivi) na humane imunoglobuline, pa tega ne veste. Vendar so prave alergijske reakcije redke. Pojavijo se lahko, tudi če ste predhodno že prejeli humane imunoglobuline in ste jih dobro prenašali. To se lahko še zlasti zgodi, če so se pri vas razvila

protitelesa proti imunoglobulinom vrste IgA. V teh redkih primerih alergijskih reakcij se lahko pojavi nenaden padec krvnega tlaka ali šok (glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

- V zelo redkih primerih se lahko po prejemu imunoglobulinov pojavi s transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (TRALI). To vodi v nabiranje tekočine v zračnih prostorih pljuč, ki ni povezano s srcem (nekardiogeni pljučni edem). TRALI boste prepoznali po hudih težavah z dihanjem (dihalna stiska), modrikasti koži (cianoza), nenormalno nizki koncentraciji kisika v krvi (hipoksija), znižanju krvnega tlaka (hipotenzija) in zvišani telesni temperaturi (vročini). Simptomi se navadno pojavijo med zdravljenjem ali v 6 urah po prejemu zdravljenja.
  - ➔ Svojemu zdravniku ali zdravstvenemu delavcu takoj povejte, če med infundiranjem zdravila Privigen opazite take reakcije. Odločil se bo za zmanjšanje hitrosti ali popolno ustavitev infundiranja.

#### Krvne preiskave

- ➔ Predno imate katero koli krvno preiskavo zdravnika obvestite, da prejemate zdravilo Privigen.

Po prejemu zdravila Privigen so lahko rezultati nekaterih krvnih (seroloških) preiskav nekaj časa poslabšani.

#### Informacije o varnosti glede okužb

Zdravilo Privigen je narejeno iz človeške krvne plazme (tekočega dela krvi).

Kadar se zdravila proizvajajo iz človeške krvi ali plazme, je treba uvesti nekatere ukrepe za preprečevanje okužb oziroma njihovega prenosa na bolnike. Mednje spadajo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, da se zagotovi izključitev tveganj za prenos okužb,
- preiskovanje vsake darovane in zbrane plazme za znake virusa/okužb,
- vključevanje korakov pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko deaktivirajo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To velja tudi za katere koli neznane ali nove viruse ter druge vrste okužb.

Ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti (HIV), virusa hepatitisa B in C, ter za viruse brez ovojnice – virus hepatitisa A in viruse B19.

Imunoglobulini niso bili povezani z okužbami s hepatitisom A ali parvovirusom B19, verjetno zato, ker so protitelesa proti tem okužbam, ki jih zdravilo vsebuje, zaščitna.

- Močno se priporoča, da se vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Privigen, zapišete ime in serijo zdravila, da bi vzdrževali evidenco uporabljenih serij.

#### **Druga zdravila in zdravilo Privigen**

- ➔ Obvestite svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Privigen se je treba izogibati sočasni uporabi zdravil, ki povečajo izločanje vode iz telesa (diuretiki zanke). Zdravnik se bo odločil, ali boste uporabljali ali nadaljevali zdravljenje z diuretiki zanke.

#### Cepljenje

- ➔ Pred cepljenjem zdravnika, ki vas bo cepil, obvestite, da se zdravite z zdravilom Privigen.

Po zdravljenju z zdravilom Privigen je lahko učinkovitost nekaterih cepiv zmanjšana. Vpliva na celjenje s cepivi z živimi oslabljenimi virusi, kot je cepljenje proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam. Tako cepljenje je treba odložiti za vsaj tri mesece po zadnjem infundiranju zdravila Privigen. Pri ošpicah lahko zmanjšana učinkovitost cepiva traja do 1 leta. Zato mora zdravnik, ki vas bo cepil, preveriti učinkovitost cepiva proti ošpicam.

## **Nosečnost in dojenje**

- ➔ Če ste noseči, nameravate zanositi ali dojite, o tem obvestite zdravnika ali zdravstvenega delavca. Zdravnik se bo odločil, ali lahko prejmete zdravilo Privigen med nosečnostjo ali dojenjem.

Kljub temu pa so se zdravila, ki vsebujejo protitelesa, uporabljala pri nosečnicah in doječih materah. Dolgotrajne izkušnje so pokazale, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali novorojenca.

Če prejmete zdravilo Privigen, ko dojite, bodo protitelesa tega zdravila tudi v materinem mleku. Zato lahko tudi vaš dojenček prejme zaščitna protitelesa.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Bolniki lahko med zdravljenjem z zdravilom Privigen doživijo učinke, kot sta omotica ali slabost, ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. V tem primeru ne upravljajte vozila ali strojev, dokler učinki ne izzvenijo.

## **Zdravilo Privigen vsebuje prolin**

Zdravila ne jemljite, če imate hiperprolinemijo (glejte tudi poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Privigen").

- ➔ Zdravniku to povejte pred zdravljenjem.

## **Vsebnost natrija**

To zdravilo vsebuje manj kot 2,3 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 100 ml. To je enako 0,12 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Privigen**

Zdravilo Privigen je namenjeno samo infundiranju v veno (intravenska infuzija). Navadno ga infundira zdravnik ali zdravstveni delavec.

Vaš zdravnik bo izračunal pravilni odmerek ob upoštevanju vaše telesne mase, posebnih okoliščin, naštetih v poglavju 2 "Opozorila in previdnostni ukrepi", in odziva na zdravljenje. Izračun odmerka za otroke in mlade bolnike se ne razlikuje od izračuna za odrasle. Na začetku infundiranja boste zdravilo Privigen prejeli z majhno hitrostjo. Če ga boste dobro prenašali, bo zdravnik postopoma povečal hitrost infundiranja.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Privigen, kot bi smeli:**

Ni verjetno, da bo prišlo do prevelikega odmerjanja, ker se zdravilo Privigen običajno daje samo pod zdravniškim nadzorom. Če kljub temu prejmete več zdravila Privigen, kot bi smeli, lahko kri postane pregosta (hiperviskozna) kar lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. To se lahko zgodi predvsem, če ste bolnik s tveganjem, na primer, če ste starejša oseba ali imate srčno ali ledvično bolezen. Obvestite zdravnika, če imate znane zdravstvene težave.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Možni neželeni učinki se lahko zmanjšajo ali se jim lahko celo izognete s počasnim infundiranjem zdravila Privigen. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo celo, če ste predhodno že prejeli humane imunoglobuline in ste jih dobro prenašali.

V redkih in posameznih primerih so pri pripravkih imunoglobulina poročali o naslednjih neželenih učinkih:



- hudih preobčutljivostnih reakcijah, kot je nenadno znižanje krvnega tlaka ali anafilaktični šok (npr. občutek prazne glave, omotičnosti, omedlevice v stoječem položaju, občutek mraza v rokah in nogah, občutek nenavadnega srčnega utripa ali bolečine v prsih ali zamegljen vid), celo kadar preobčutljivosti ni bilo pri predhodnih infundiranjih;
  - ➔ Svojemu zdravniku ali zdravstvenemu delavcu takoj povejte, če med infundiranjem zdravila Privigen opazite te znake. Odločil se bo za upočasnitev hitrosti infundiranja ali za ustavitev infundiranja.
- tvorbi krvnih strdkov, ki lahko potujejo po krvnem obtoku (trombembolične reakcije) in lahko npr. povzročijo miokardni infarkt (npr. če občutite nenadno bolečino v prsih ali kratko sapo), možgansko kap (npr. če doživite nenadno mišično oslabelost, izgubo občutenja in/ali ravnotežja, zmanjšano pozornost ali težave z govorjenjem), krvne strdke v pljučnih arterijah (npr. če imate bolečino v prsih, težave z dihanjem ali izkašljujete kri), globoko vensko trombozo (npr. če imate rdečino, občutek toplote, bolečino, občutljivost ali oteklost ene ali obeh nog).
- bolečina v prsnem košu, občutek neugodja v prsnem košu, boleče dihanje zaradi s transfuzijo povezane akutne okvare pljuč (TRALI).
  - ➔ Svojemu zdravniku ali zdravstvenemu delavcu takoj povejte, če imate katerega od zgornjih simptomov. Vsakega bolnika, ki ima te simptome, je treba takoj prepeljati v urgentno enoto bolnišnice za oceno simptomov in zdravljenje.
- začasem neinfekcijskem meningitisu (reverzibilni aseptični meningitis),
  - ➔ Svojemu zdravniku ali zdravstvenemu delavcu takoj povejte, če imate tog vrat z enim ali več od naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, glavobol, nenormalna občutljivost na svetlobo, duševne motnje.
- zvišani ravni kreatinina v krvi,
- proteinurija,
- akutni ledvični odpovedi,
- prehodnem zmanjšanju števila eritrocitov (reverzibilna hemolitična anemija/hemoliza), anemiji, levkopeniji, anizocitozi (vključno z mikrocitozo).

Neželene učinki, opaženi v kontroliranih kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg, so prikazani po padajoči pogostnosti:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno, nelagodnim občutkom v glavi, tenzijskim glavobolom), bolečine (vključno z bolečino v hrbtu, bolečino v okončinah, bolečino v sklepih in kosteh (artralgija), bolečino v vratu, obrazno bolečino), zvišana telesna temperatura (vključno z mraženjem), gripi podobno obolenje (vključno z izcedkom iz nosu (nazofaringitis)), boleče žrelo (faringolaringealna bolečina), mehurji v ustni votlini in žrelu (mehurji v orofarinksu), stiskanjem v žrelu.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Prehodno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), razgradnja rdečih krvnih celic (hemoliza, vključno s hemolitično anemijo)<sup>B</sup>, zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija), preobčutljivost, omotica (vključno z vrtoglavico), visok krvni tlak (hipertenzija), zardevanje (vključno z valovi vročine, hiperemija), hipotenzija (nizek krvni tlak), težko dihanje (dispneja, vključno z bolečinami v prsnem košu, nelagodjem v prsnem košu, bolečim dihanjem), želodčne težave (navzea), bruhanje, mehko blato (driska), bolečine v trebuhu, kožne motnje (vključno z izpuščajem), srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), makulo-papulozen izpuščaj, pordelost kože (eritem), lupljenje kože (eksfoliacija kože), bolečine v mišicah (vključno z mišičnimi krči in togostjo), utrujenost (izčrpanost), telesna šibkost (astenija), šibkost mišic.

Rutinski laboratorijski testi lahko pogosto odkrijejo spremembe delovanja jeter (hiperbilirubinemija) kot tudi spremembe v krvni sliki (npr. pozitiven (neposreden) Coombsov test, zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartatne aminotransferaze, zvišanje ravni laktatne dehidrogenaze v krvi).

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Prehoden neinfekcijski meningitis (reverzibilni aseptični meningitis), nepravilna oblika rdečih krvnih celic (mikroskopski izvid), visoka koncentracija trombocitov v krvi (trombocitoza), zaspanost,

drgetanje (tremor), palpitacije, tahikardija, trombembolični dogodki, nezadosten pretok krvi v spodnjih okončinah, ki povzroči npr. bolečino pri hoji (bolezen perifernih žil), prekomerna količina serumskih beljakovin v urinu (proteinurija vključno s povečanim kreatininom v krvi), bolečina na mestu injiciranja (vključno z nelagodjem na mestu infundiranja).

V posameznih primerih (izkušnje po prihodu zdravila na trg) so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Privigen, opazili naslednje: nenormalno nizko raven specifičnih belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci (zmanjšano število nevtrofilcev), anafilaktični šok, boleče dihanje zaradi s transfuzijo povezane akutne okvare pljuč (*Transfusion-related acute lung injury* - TRALI) in akutno odpoved ledvic.

<sup>β</sup> Primeri hemolitične anemije so bili po zaključku nadzorovane klinične študije opaženi pri znatno zmanjšani pogostnosti zaradi izboljšav v proizvodnem procesu Privigen.

➔ Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Za dodatne informacije o okoliščinah, ki povečujejo tveganje neželenih učinkov, glejte tudi poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Privigen".

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Privigen**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po izteku roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Ker raztopina ne vsebuje konzervansa, vam jo mora vaš zdravstveni delavec po odprtju viala infundirati čim prej.
- Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali vsebuje delce.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Privigen**

- **Učinkovina** je humani polispecifični imunoglobulin (protitelesa vrste IgG). Zdravilo Privigen vsebuje 100 mg/ml (10 %) človeške beljakovine, od katere je vsaj 98 % IgG. Približni odstotek podrazredov IgG je naslednji:  
IgG<sub>1</sub> ..... 69 %  
IgG<sub>2</sub> ..... 26 %  
IgG<sub>3</sub> ..... 3 %  
IgG<sub>4</sub> ..... 2 %  
To zdravilo vsebuje količine IgA v sledovih (ne več kot 25 mikrogramov/ml).
- **Druge sestavine** (pomožne snovi) so aminokislina prolin, voda za injekcije in klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

## **Izgled zdravila Privigen in vsebina pakiranja**

Zdravilo Privigen je raztopina za infundiranje.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena.

Velikosti pakiranja:

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

3 viala (10 g/100 ml ali 20 g/200 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

### **CSL Behring GmbH**

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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 ЕАД**

МагнаФарм България

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

**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 EPIE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Odmerjanje in način uporabe**

Povzetek priporočil za odmerjanje je v spodnji preglednici:

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek</b>	<b>Pogostnost infundiranja</b>
Nadomestno zdravljenje		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti (PID)	začetni odmerek: 0,4 – 0,8 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 0,2 – 0,8 g/kg tm	vsake 3 do 4 tedne, da se doseže najnižja raven IgG vsaj 6 g/l
Sekundarna imunska pomanjkljivost (kot je opredeljeno v poglavju 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg tm	vsake 3 do 4 tedne, da se doseže najnižja raven IgG vsaj 6 g/l
Imunomodulacija		
Primarna imunska trombocitopenija (ITP)	0,8 – 1 g/kg tm  ali  0,4 g/kg tm/dan	1. dan, možna je ponovitev enkrat v 3 dneh  2 do 5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg tm/dan	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg tm	v enem odmerku, skupaj z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)*	začetni odmerek: 2 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 1g/kg tm	v razdeljenih odmerkih v obdobju 2 do 5 dni  vsake 3 tedne v obdobju 1 do 2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	začetni odmerek: 2 g/kg tm  vzdrževalni odmerek: 1g/kg tm ali 2g/kg tm	v obdobju 2 do 5 zaporednih dni  vsake 2 do 4 tedne ali vsakih 4 do 8 tednov v obdobju 2 do 5 dni

### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Humani polispecifični imunoglobulin je treba infundirati intravensko z začetno hitrostjo infundiranja 0,3 ml/kg tm/uro približno 30 minut. Če se dobro prenaša, se hitrost dajanja lahko postopoma poveča na 4,8 ml/kg tm/uro.

Pri bolnikih s PID, ki dobro prenašajo hitrost infundiranja 4,8 ml/kg tm/uro, se lahko hitrost dajanja postopoma še poveča na največ 7,2 ml/kg tm/uro.

Če želite pred infundiranjem zdravilo razredčiti, lahko zdravilo Privigen razredčite s 5 % raztopino glukoze, da dosežete končno koncentracijo 50 mg/ml (5 %).

### **Posebni previdnostni ukrepi**

Če se pojavi neželeni učinek, je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Privigen, moramo zabeležiti ime in serijo zdravila,

da tako ohranimo sledljivost med bolnikom in serijo zdravila.

### **Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v spodnjem poglavju.

### **Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo je treba pred uporabo segreti na sobno ali telesno temperaturo. Za infundiranje zdravila Privigen je treba uporabiti prezračevano infuzijsko cevko. Zamašek vedno prebodite v središču, znotraj označenega območja.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna do rumenkasta. Ne uporabljajte motnih raztopin ali raztopin z usedlinami.

Če želite zdravilo razredčiti, uporabite 5-odstotno raztopino glukoze. Za imunoglobulinsko raztopino 50 mg/ml (5 %) morate zdravilo Privigen 100 mg/ml (10 %) razredčiti z enako količino raztopine glukoze. Med redčenjem zdravila Privigen je treba dosledno uporabljati aseptično tehniko.

Ko vialo predrete pod aseptičnimi pogoji, morate njeno vsebino porabiti takoj. Raztopina ne vsebuje konzervansov, zato je treba zdravilo Privigen infundirati čim prej.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.