

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Privigen 100 mg/ml infusionsvæske, infusionsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg
(renhed på mindst 98 % IgG)

Hvert hætteglas med 25 ml infusionsvæske indeholder 2,5 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 50 ml infusionsvæske indeholder 5 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 100 ml infusionsvæske indeholder 10 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 200 ml infusionsvæske indeholder 20 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas med 400 ml infusionsvæske indeholder 40 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-subklasser (omtrentlige værdier):

IgG₁ 67,8%

IgG₂ 28,7%

IgG₃ 2,3%

IgG₄ 1,2%

Det maksimale IgA-indhold er 25 mikrogram/ml.

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Privigen indeholder ca. 250 mmol/l (i området: 210 til 290) L-prolin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Injektionsvæsken er klar eller let opaliserende og farveløs til lysegul.

Privigen er isotonisk med en osmolalitet på cirka 320 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsterapi hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primære immundefekt-(PID) syndromer med nedsat produktion af antistof (se pkt. 4.4.).
- Hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, hvor profylaktiske antibiotika har været uden effekt.
- Hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med myelomatose i plateaufasen, som ikke har reageret på pneumokokimmunisering.
- Hypogammaglobulinæmi hos patienter efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

- Medfødt aids med recidiverende bakterieinfektioner.

Immunmodulation hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med høj blødningsrisiko eller før kirurgiske indgreb for at korrigere trombocytallet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sygdom.
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP). Der er kun begrænset erfaring med intravenøs brug af immunglobuliner hos børn med CIPD.

4.2 Dosering og administration

Substitutionsbehandling bør initieres og monitoreres under supervision af en læge, der har erfaring med behandling af immundefekter.

Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

Ved substitutionsterapi kan der være behov for individuel dosis til den enkelte patient afhængigt af farmakokinetisk og klinisk respons. De følgende doseringsregimer er vejledende.

Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer (PID)

Dosisregimet bør opnå en mindste-koncentration (målt før næste infusion) for IgG på mindst 5 til 6 g/l. Ligevægt indtræffer 3 til 6 måneder efter indledning af behandlingen.

Den anbefalede initialdosis er 0,4 til 0,8 g/kg legemsvægt givet én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Den dosis, som kræves for at opnå en mindste-koncentration på 5 til 6 g/l, ligger i størrelsesordenen 0,2 til 0,8 g/kg legemsvægt om måneden. Dosisintervallet efter opnået ligevægt varierer fra 3 til 4 uger.

Dalkoncentrationer skal måles og vurderes sammen med patientens kliniske respons. Afhængigt af den kliniske respons (f.eks. infektionshyppigheden) kan det overvejes at justere dosis og/eller dosisintervallet for at tilstræbe højere mindste-koncentrationer.

Hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, hvor profylaktiske antibiotika har været uden effekt; hypogammaglobulinæmi og recidiverende bakterieinfektioner hos patienter med myelomatose i plateaufasen, som ikke har reageret på pneumokokimmunisering; medfødt aids og recidiverende bakterieinfektioner

Den anbefalede dosis er 0,2 til 0,4 g/kg legemsvægt hver 3. til 4. uge.

Hypogammaglobulinæmi hos patienter efter allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Den anbefalede dosering er 0,2 til 0,4 g/kg hver 3. til 4. uge. Dalkoncentrationen bør holdes over 5 g/l.

Primær immun trombocytopeni (ITP)

Der foreligger 2 forskellige behandlingsplaner:

- 0,8 til 1,0 g/kg legemsvægt på dag 1; denne dosis kan gentages én gang i løbet af 3 dage
- 0,4 g/kg legemsvægt dagligt i 2 til 5 dage.

I tilfælde af tilbagefald kan behandlingen gentages.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg legemsvægt dagligt over 5 dage.

Kawasaki sygdom

Der administreres 1,6 til 2,0 g/kg legemsvægt i delte doser over 2 til 5 dage eller 2,0 g/kg legemsvægt som enkeltdosis.

Patienterne bør samtidig behandles med acetylsalicylsyre.

*Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)**

Den anbefalede startdosis er 2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 til 5 på hinanden følgende dage efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 1 g/kg legemsvægt over 1 til 2 på hinanden følgende dage hver 3. uge.

Doseringsanbefalingerne fremgår af tabellen nedenfor:

Indikation	Dosis	Injektionshyppighed
Substitutionsbehandling ved primær immundefekt (PID)	initialdosis: 0,4-0,8 g/kg legemsvægt	
	derefter: 0,2-0,8 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 5-6 g/l
Substitutionsbehandling ved sekundær immundefekt	0,2-0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå IgG-mindste-koncentrationer på mindst 5-6 g/l
Medfødt aids	0,2-0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge
Hypogammaglobulinæmi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation	0,2-0,4 g/kg legemsvægt	hver 3. til 4. uge for at opnå en IgG-mindste-koncentration over 5 g/l.
Immunmodulation		
Primær immun trombocytopeni (ITP)	0,8-1,0 g/kg legemsvægt	på dag 1 - gentages evt. én gang inden for 3 dage
	eller 0,4 g/kg legemsvægt/dag	i 2 til 5 dage
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg legemsvægt/dag	i 5 dage
Kawasakis sygdom	1,6-2,0 g/kg legemsvægt	fordelt på flere doser i 2 til 5 dage sammen med acetylsalicylsyre
	eller 2,0 g/kg legemsvægt	i én dosis sammen med acetylsalicylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)*	startdosis: 2 g/kg legemsvægt	fordelt over 2 til 5 dage
	vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg legemsvægt	hver 3. uge fordelt over 1 til 2 dage

*Dosis er baseret på den dosis, som blev anvendt i det kliniske studie, der blev udført med Privigen. Behandlingsvarighed ud over 24 uger skal baseres på lægens vurdering af patientens respons og vedligeholdelsesresponsen på lang sigt. Doseringen og intervallerne skal muligvis tilpasses det individuelle sygdomsforløb.

Pædiatrisk population

Doseringen til børn og unge (0-18 år) adskiller sig ikke fra den, der anvendes til voksne, da doseringen for hver indikation afhænger af legemsvægten og tilpasses det kliniske resultat af ovennævnte tilstande.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Humant normalt immunglobulin skal infunderes intravenøst ved en initial infusionshastighed på 0,3 ml/kg/time i ca. 30 minutter. Hvis infusionshastigheden tåles godt (se pkt. 4.4), kan den gradvist øges til maksimalt 4,8 ml/kg legemsvægt/time.

Hos PID-patienter, som har tolereret infusionshastigheden på 4,8 ml/kg legemsvægt/time godt, kan hastigheden gradvist øges til et maksimum på 7,2 ml/kg legemsvægt/time.

Hvis fortynding forud for infusion ønskes, kan Privigen fortyndes med 5 % glucoseopløsning til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 %). Se pkt. 6.6 for instruktioner.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4).

Overfølsomhed over for humane immunglobuliner, specielt hos patienter med antistoffer mod IgA. Patienter med hyperprolinæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Visse alvorlige bivirkninger kan skyldes infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed under pkt. 4.2 skal følges nøje. Patienter skal monitoreres og observeres nøje for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere:

- ved høj infusionshastighed,
- hos patienter, som får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde, når der skiftes fra et humant normalt immunglobulinpræparat til et andet eller, hvis der er gået lang tid siden sidste infusion.

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienterne:

- ikke er overfølsomme over for humant normalt immunglobulin ved initialt at injicere lægemidlet langsomt ($\leq 0,3$ ml/kg legemsvægt/time),
- monitoreres omhyggeligt for eventuelle symptomer under hele infusionsperioden. Det er særlig vigtigt, at patienter, som ikke tidligere har fået humant normalt immunglobulin, som skifter over fra et alternativt IVIg-præparat, eller som har haft et længere interval siden sidste infusion, overvåges under den første infusion og i den første time efter den første infusion for at opdage potentielle tegn på bivirkninger. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Hvis der opstår en uønsket reaktion, skal infusionshastigheden reduceres eller infusionen standses.

Den nødvendige behandling afhænger af arten og alvoren af den uønskede reaktion.

I tilfælde af shock skal standardbehandling for shock gives.

IVIg-administrering kræver hos alle patienter:

- Tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusionen starter
- Monitorering af diurese
- Monitorering af serum-kreatinin
- At samtidig brug af loop-diuretika undgås.

Hos patienter, der lider af diabetes mellitus, og hvor fortynding af Privigen til lavere koncentrationer er nødvendig, skal der tages højde for, at den anbefalede fortyndingsvæske indeholder glucose.

Overfølsomhed

Rigtige overfølsomhedsreaktioner er sjældne. De kan forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer.

IVIg er ikke indiceret til patienter med selektiv IgA-mangel, hvor IgA-manglen er den eneste væsentlige abnormitet.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin fremkalde blodtryksfald med anafylaktoid reaktion, selv hos patienter, som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunglobulin.

Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtypeantistoffer, der kan optræde som hæmolysiner og inducere *in vivo* belægning med immunglobulin på røde blodlegemer (RBC), hvilket kan medføre en positiv, direkte antiglobulinreaktion (Coombs' test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan udvikles efter behandling med IVIg pga. forstærket RBC-sekvestrering.

Der er forekommet isolerede tilfælde af hæmolyselateret nyredysfunktion/nyresvigt eller dissemineret intravaskulær koagulation og dødsfald.

Følgende risikofaktorer er forbundet med udvikling af hæmolyse: høje doser, uanset om de gives som en enkelt administration eller fordeles over flere dage, andre blodtyper end 0 samt underliggende inflammatorisk tilstand. Da denne hændelse hyppigt blev rapporteret hos patienter, der ikke har blodtype 0, og som får høje doser for ikke-PID-indikationer, tilrådes øget årvågenhed. Der er kun sjældent blevet rapporteret om hæmolyse hos patienter, der har fået substitutionsbehandling for PID. Patienter, der får IVIg, bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se også pkt. 4.8).

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling.

Seponering af IVIg-behandlingen har resulteret i remission af AMS i løbet af adskillige dage uden følgevirkninger. Syndromet begynder normalt inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandlingen. Undersøgelse af cerebrospinalvæsken er hyppigt positiv for pleocytose med op til flere tusinde celler pr. mm³, hovedsageligt forskellige typer granulocytter, og forhøjede proteinniveauer op til flere hundrede mg/dl.

AMS kan forekomme hyppigere i forbindelse med højdosis (2 g/kg) IVIg-behandling.

Tromboemboli

Der er klinisk bevis for en sammenhæng mellem IVIg-indgivelse og tromboemboliske episoder som hjerteinfarkt, cerebrovaskulær hændelse (inklusive apopleksi), lungeemboli og dyb venetrombose, som man forudsætter har relation til en relativ forhøjelse i blodets viskositet ved høj infusionshastighed af immunglobulin hos risikopatienter. Man bør udøve forsigtighed ved ordinerings og infusion af IVIg til obese patienter og patienter med præ-eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (såsom høj alder, hypertension, diabetes mellitus og tidligere vaskulære sygdomme eller tromboemboliske episoder, patienter med erhvervede eller arvelige trombofiliiske lidelser, patienter med længere perioder med ubevægelighed, patienter med alvorlig hypovolæmi, patienter med sygdomme, der forhøjer blodets viskositet).

Hos patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger bør IVIg-produkter indgives med den lavest mulige infusionshastighed og dosis.

Interferens med serologiske test

Efter injektion af immunglobulin kan forbigående stigning af forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod føre til falsk positive resultater ved serologiske test.

Passiv overførsel af antistoffer mod erythrocytantigener, f.eks. A, B og D, kan interferere med nogle serologiske test for erythrocyt-alloantistoffer for eksempel den direkte antiglobulin test (DAT, direkte Coombs' test).

Transmissible agenser

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt inkludering af effektive trin til inaktivering/eliminering af vira som en del af fremstillingsproceduren. På trods af dette kan overførsel af infektiøse agenser ikke fuldstændigt udelukkes ved indgivelse af lægemidler, der er fremstillet på basis af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nye vira og andre patogener.

De trufne forholdsregler anses for at være effektive mod kappebærende vira såsom human immundefektvirus (HIV), hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) og mod ikke-kappebærende vira som hepatitis A virus (HAV) og parvovirus B19.

Kliniske erfaringer taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner. Endvidere antages antistofindholdet at bidrage i væsentlig grad til virussikkerheden.

Det anbefales kraftigt at notere præparatets navn og batchnummer, hver gang Privigen administreres til en patient for at registrere forbindelsen mellem patienten og den pågældende batch.

Akut nyresvigt

Der er forekommet indberetninger af akut nyresvigt hos patienter i behandling med IVIg. I de fleste tilfælde blev risikofaktorerne identificeret såsom præeksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion bør seponering af IVIg overvejes.

Selvom rapporterne om nyredysfunktion og akut nyresvigt er sat i forbindelse med brug af mange af de markedsførte IVIg-præparater, der indeholder forskellige hjælpestoffer såsom saccharose, glucose og maltose, tegnede de præparater, der indeholdt saccharose som stabilisator, sig for en uforholdsmæssigt stor andel af det samlede antal. Hos patienter i risikogruppen bør det overvejes at anvende IVIg-præparater, der ikke indeholder saccharose. Privigen indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose.

IVIg-præparater skal administreres med lavest mulige infusionshastighed og dosering hos patienter, der har risiko for at få akut nyresvigt.

Natriumindhold

Privigen er stort set fri for natrium.

Pædiatrisk population

Selvom der kun foreligger begrænsede data, forventes det, at de samme advarsler, forholdsregler og risikofaktorer gælder for den pædiatriske population. I indberetninger efter markedsføring er det observeret, at IVIG-højdoseringer hos børn, især med Kawasaki sygdom, er forbundet med en øget indberetning af hæmolytiske reaktioner sammenlignet med andre IVIG-indikationer hos børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende svækkede virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan i en periode på mindst seks uger og op til tre måneder svække effekten af levende svækkede virusvacciner mod f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter administration af dette produkt bør der gå tre måneder inden vaccination med levende svækkede virusvacciner. I tilfælde af mæslinger kan virkningen være nedsat i op til 1 år. Patienter, som får mæslingevaccine, bør derfor få deres antistofstatus kontrolleret.

Pædiatrisk population

Selvom der kun foreligger begrænsede data, forventes de samme interaktioner at kunne forekomme hos den pædiatriske population.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden ved brugen af lægemidlet under graviditet er ikke påvist i kontrollerede kliniske studier, og der bør derfor udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide og ammende kvinder. IVIg-præparater er vist at passere placenta, i stigende grad efter tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer ingen skadelige virkninger på graviditetsforløbet eller på fostret og det nyfødte barn.

Amning

Immunglobuliner udskilles i mælken og kan måske bidrage til at beskytte det nyfødte barn mod patogener, der har adgang via slimhinder.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan være forringet pga. visse bivirkninger af Privigen. Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse er ophørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der kan undertiden forekomme bivirkninger såsom kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, ledsmerter, lavt blodtryk og moderate lændesmerter.

I sjældne tilfælde kan humant normalt immunglobulin udløse et pludseligt blodtryksfald samt i enkeltstående tilfælde anafylaktisk chok, selv når patienten ikke har udvist overfølsomhed ved tidligere administration.

Der er observeret tilfælde af reversibel aseptisk meningitis og sjældne tilfælde af forbigående hudreaktioner ved behandling med humant normalt immunglobulin.

Reversible hæmolytiske reaktioner er blevet observeret hos patienter, især patienter med andre blodtyper end 0, der er i immunmodulerende behandling. I sjældne tilfælde kan hæmolytisk anæmi, der kræver transfusion, udvikles efter behandling med høje doser IVIg (se også pkt 4.4).

Forhøjet serumkreatinin og/eller akut nyresvigt er observeret.

Meget sjældent: Tromboemboliske reaktioner såsom hjerteinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli og dyb venetrombose.

Se pkt. 4.4 vedrørende sikkerhedsinformation i forbindelse med overførbare agenser.

Tabel over bivirkninger

Der blev foretaget 4 kliniske studier med Privigen, henholdsvis 2 med PID-patienter, 1 med ITP-patienter og 1 med CIDP-patienter. I det pivotale PID-studie blev 80 forsøgspersoner behandlet med Privigen. Ud af disse fuldførte 72 den 12 måneder lange behandling. I forlængelsesstudiet med PID blev 55 forsøgspersoner behandlet med Privigen. ITP- og CIDP studierne blev foretaget på henholdsvis 57 og 28 patienter.

De fleste bivirkninger, der blev observeret i de 4 kliniske studier, var milde til moderate.

De bivirkninger, der blev rapporteret i de 4 studier, er vist i nedenstående tabel i overensstemmelse med MedDRAs systemorganklasser (systemorganklasse og foretrukken term).

Hyppigheden er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Hyppighed af bivirkninger i kliniske studier af Privigen

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Blod- og lymfesystem	Hæmolyse, anæmi, leukopeni, anisocytose	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed, ubehag i hovedet, døsighed, rysten, sinus-hovedpine, migræne, dysæstesi	Ikke almindelig
Øre og labyrinth	Vertigo	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig
	Hypotension, flushing, perifer vaskulær sygdom	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø, orofaryngeale blærer, smertefuld respiration, tæthed i halsen	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning	Almindelig
	Diaré, øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Urticaria, udslæt	Almindelig
	Kløe, hudlidelse, nattesved	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte	Almindelig
	Nakkesmerte, smerte i ekstremitet, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer, muskuloskeletal smerte, myalgi, muskelsvaghed	Ikke almindelig
Nyrer og urineveje	Proteinuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, kuldegysninger, træthed, asteni, influenzalignende sygdom	Almindelig
	Brystsmerte, generelt symptom, hypertermi, smerte, smerte på injektionsstedet	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet ukonjugeret bilobilirubin, Coombs' direkte test positiv, Coombs' test positiv, forhøjet blodlaktatdehydrogenase, nedsat hæmatokrit, forhøjet blodtryk, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, nedsat blodtryk, forhøjet blodkreatinin, forhøjet kropstemperatur, nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig

Se pkt. 4.4 for at få flere oplysninger om risikofaktorer.

Pædiatrisk population

I kliniske studier med Privigen hos pædiatriske patienter var der ingen forskel på bivirkningernes hyppighed, art og sværhedsgrad hos børn og voksne. I rapporter efter markedsføring er det observeret, at andelen af hæmolysetilfælde i forhold til alle bivirkningsrapporter blandt børn er lidt større end hos voksne. Se pkt. 4.4 for at få yderligere oplysninger om risikofaktorer og anbefalinger om kontrol.

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre væskeophobninger og hyperviskositet, især hos patienter i risikogruppen, herunder ældre patienter eller patienter med nedsat nyrefunktion.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsæra og immunglobuliner: normale humane immunglobuliner til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod infektiøse agenser.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer hos normalbefolkningen. Det fremstilles normalt ud fra plasma, der er poollet fra mindst 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-subklasser er omtrent proportional med fordelingen i normalt humant plasma. Tilstrækkelige doser af lægemidlet kan normalisere unormalt lave immunglobulin G-niveauer.

Virkningsmekanismen ved andre indikationer end substitutionsterapi er ikke fuldt belyst, men omfatter immunmodulerende virkninger.

Privigens sikkerhed og virkning blev evalueret i 4 prospektive, open-label, multicenterstudier af enkeltgrupper, foretaget i Europa (ITP-, PID- og CIDP-studier) samt i USA (PID-studie).

I det pivotale PID-studie deltog i alt 80 patienter i alderen mellem 3 og 69 år. 19 børn (3-11 år), 12 teenagere (12-16 år) og 49 voksne blev behandlet med Privigen over 12 måneder. 1038 infusioner blev administreret, 272 (hos 16 patienter) i 3-ugers planen og 766 (hos 64 patienter) i 4-ugers planen. De mediane doser administreret i henholdsvis den 3-ugers og den 4-ugers behandlingsplan var næsten ens (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg legemsvægt).

I PID-forlængelsesstudiet deltog i alt 55 patienter mellem 4 og 81 år. 13 børn (3-11 år), 8 teenagere (12-15 år) og 34 voksne blev behandlet med Privigen over 29 måneder. 771 infusioner blev administreret og den mediane administrerede dosis var 492,3 mg IgG/kg legemsvægt.

I det pivotale ITP-studie blev i alt 57 patienter i alderen mellem 15 og 69 år behandlet med 2 infusioner Privigen ved i alt 114 infusioner. Den planlagte dosis på 1 g/kg legemsvægt pr. infusion blev nøje overholdt hos alle patienter (median 2 g IgG/kg legemsvægt).

I CIDP-studie, et open-label-multicenterforsøg (Privigens indvirkning på PRIMA-mobilitets- og autonomiundersøgelse), blev patienter (som tidligere enten havde fået IVIG eller ej) behandlet med en Privigen-startdosis på 2 g/kg legemsvægt givet over 2-5 dage efterfulgt af 6 vedligeholdelsesdoser på 1 g/kg legemsvægt over 1-2 dage hver 3. uge. Tidligere behandlede patienter blev trukket ud af IVIG indtil en bekræftet svækkelse før start på Privigen. På den justerede 10 points INCAT- (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) skala blev der observeret en forbedring på mindst 1 point fra basislinje til behandlingsuge 25 hos 17 ud af 28 patienter. INCAT-respondertraten var 60,7 % (95 % konfidensinterval [42,41; 76,4]). 9 patienter responderede efter at have fået den indledende induktionsdosis, 16 patienter responderede ved uge 10.

Muskelstyrken, som blev målt iht. MRC- (Medical Research Council) pointskalaen, blev forbedret hos alle patienter med 6,9 point (95 % konfidensinterval) [4,11; 9,75], hos tidligere behandlede patienter med 6,1 point (95 % konfidensinterval [2,72; 9,44]) og hos ubehandlede patienter med 7,7 point (95 % konfidensinterval [2,89; 12,44]). MRC-respondertraten var 84,8 %, en stigning på mindst 3 point, hvilket var enssvarende hos tidligere behandlede (81,5 % [58,95; 100,00]) og ubehandlede (86,7 % [69,46; 100,00]) patienter.

Hos patienter, der blev defineret som INCAT-ikke-responder, var muskelstyrken forbedret med 5,5 point (95 % konfidensinterval [0,6; 10,2]) sammenlignet med INCAT-responderne (7,4 point (95 % konfidensinterval [4,0; 11,7]))

Pædiatrisk population

Der konstateredes ingen forskel i de farmakodynamiske egenskaber hos voksne og pædiatriske patienter i studierne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs administration af humant normalt immunglobulin opnås omgående og fuldstændig biotilgængelighed i recipientens kredsløb.

Distribution

Det fordeler sig relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske, og efter ca. 3-5 dage opnås der ligevægt mellem det intra- og ekstravaskulære rum.

Elimination

De farmakokinetiske parametre for Privigen blev bestemt i et klinisk studie af PID-patienter (se pkt. 5.1). 25 patienter (mellem 13-69 år) deltog i den farmakokinetiske vurdering. I dette studie var den gennemsnitlige halveringstid af Privigen hos PID-patienter 36,6 dage. Yderligere et klinisk studie blev udført hos 13 PID-patienter (mellem 3-65 år). I dette studie var den gennemsnitlige halveringstid af Privigen 31,1 dage (se tabellen herunder). Halveringstiden kan variere fra patient til patient, især hos PID-patienter.

Farmakokinetiske parametre for Privigen hos PID-patienter

Parameter	Pivotal studie (N=25) ZLB03 002CR Median (område)	Forlængelses studie (N=13) ZLB05 006CR Median (område)
C_{\max} (maksimum, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C_{\min} (minimum, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-ugers skema) 9,4 (7,3-13,2) (4-ugers skema)
$t_{1/2}$ (dage)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{\max} : maksimal serumkoncentration; C_{\min} : minimal serumkoncentration; $t_{1/2}$: elimineringshalveringstid

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i celler i det retikuloendoteliale system.

Pædiatrisk population

Der konstateredes ingen forskel i de farmakokinetiske parametre hos voksne og pædiatriske patienter i studierne med PID. Der foreligger ingen data angående farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter med CIDP.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Immunglobuliner er normale bestanddele i menneskekroppen. L-prolin er en fysiologisk, ikke-essentiell aminosyre.

Privigens sikkerhed er blevet vurderet i flere prækliniske studier med særlig reference til hjælpestoffet L-prolin. Nogle publicerede studier vedrørende hyperprolinæmi har vist, at høje langtidsdoser af L-prolin påvirker hjerneudviklingen hos meget unge rotter. I studier, hvor doseringen var fastlagt til at afspejle de kliniske indikationer for Privigen, blev der dog ikke observeret indvirkninger på hjerneudviklingen. Ikke-kliniske data udviser ingen særlig risiko for mennesker på basis af farmakologiske og toksiske sikkerhedsstudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-prolin

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Når hætteglasset er brudt, skal indholdet anvendes omgående. Da injektionsvæsken ikke indeholder konserveringsmidler, skal Privigen infunderes omgående.

Hvis præparatet fortyndes til lavere koncentrationer (se pkt. 6.6), anbefales anvendelse umiddelbart efter fortyndingen. Efter fortynding af Privigen med en 5 % glucoseopløsning til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 %) er der blevet vist stabilitet i 10 dage ved 30 °C. Forhold omkring mikrobiel kontaminering blev imidlertid ikke undersøgt.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderkarton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet og efter fortynding, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

25 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type I-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plastskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

50 eller 100 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type I eller II-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plastskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

200 eller 400 ml injektionsvæske i et enkelt hætteglas (type II-glas) med grå gummiprop, en krympehætte (aluminium), en flip-off plastskive, mærkat med indbygget ophængningsfunktion.

Pakningsstørrelser:

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Privigen leveres som en brugsklar injektionsvæske i engangsflasker. Lægemidlet skal have rumtemperatur (25 °C) før brug. Der skal anvendes en separat infusionslange til administration af Privigen. Perforér altid proppen i midten i det markerede område.

Injektionsvæsken skal være klar eller let opaliserende og farveløs eller lysegul. Injektionsvæskeer, der er uklare eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

Hvis fortynding ønskes, bør 5 % glucoseopløsning anvendes. For at opnå en immunglobulinkoncentration på 50 mg/ml (5%) skal Privigen 100 mg/ml (10 %) fortyndes med et tilsvarende volumen 5 % glucoseopløsning. Aseptisk teknik skal strengt overholdes under fortyndingen af Privigen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25, april, 2008
Dato for første fornyelse: 13, marts, 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>