

CSL Behring

Privigen

RDS/EN, Rev.: 23-Jan-2020 / CCDS V8.0 Update – additions and revisions based on data from the completed observational study IgPro10\_5003 and the clinical study IgPro10\_3004.

---

CSL Behring

**Name of the medicinal product**

Privigen

Human normal immunoglobulin

Solution for infusion (10%)

For intravenous use only

**Composition**

*a. Active substance*

Human immunoglobulin for intravenous use (IVIg)\*.

One ml contains:

Human normal immunoglobulin 100 mg (Purity of at least 98% immunoglobulin G (IgG)).

Each vial of 25 ml solution contains: 2.5 g human normal immunoglobulin

Each vial of 50 ml solution contains: 5 g human normal immunoglobulin

Each vial of 100 ml solution contains: 10 g human normal immunoglobulin

Distribution of the IgG subclasses (average values): IgG<sub>1</sub> 69 %, IgG<sub>2</sub> 26 %, IgG<sub>3</sub> 3 %, IgG<sub>4</sub> 2 %.

The maximum IgA content is 25 micrograms/ml.

\*Produced from the plasma of human donors.

*b. Excipients*

L-proline, water for injections.

Privigen contains trace amounts of sodium ( $\leq 1$  mmol/l).

Privigen contains no preservatives.

Privigen contains no carbohydrate stabiliser (e.g. sucrose, maltose).

*Pharmacotherapeutic group*

Immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration.

ATC code:

J06BA02

**Pharmaceutical form and active substance content per unit**

Solution for intravenous infusion.

1 ml of solution contains: 100 mg human plasma protein with an IgG content of at least 98% (10% solution).

The solution is clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow. Privigen is isotonic, with an osmolality of 320 mOsmol/kg.

The pH value of the ready-to-use solution is 4.6 to 5.0 [4.8].

## **Therapeutic indications**

### Replacement therapy in

- *Primary immunodeficiency syndromes (PID) such as:*
  - congenital agammaglobulinaemia and hypogammaglobulinaemia
  - common variable immunodeficiency
  - severe combined immunodeficiency
  - Wiskott-Aldrich syndrome
- *Myeloma or chronic lymphocytic leukaemia with severe secondary hypogammaglobulinaemia and recurrent infections*
- *Children with congenital AIDS and recurrent infections*

### Immunomodulation

- *Immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children or adults at high risk of bleeding or prior to surgical interventions to correct the platelet count*
- *Guillain-Barré syndrome*
- *Kawasaki disease*
- *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*

### Allogeneic bone marrow transplantation

## **Dosage/Administration**

### ***Dosage***

The dosage and dosage regimen is dependent on the indication. In replacement therapy the dosage may need to be individualised for each patient depending on the clinical response.

The following dosage regimens are given as a guideline.

### Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes

The dosage regimen should achieve a trough IgG level (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l. Three to 6 months are required after the initiation of therapy for equilibration to occur. The recommended starting dose is 0.4 to 0.8 g/kg body weight (bw) followed by at least 0.2 g/kg bw every 3 to 4 weeks.

The dose required to achieve a trough level of 5 to 6 g/l is of the order of 0.2 to 0.8 g/kg bw/month. The dosage interval when steady state has been reached varies from 3 to 4 weeks. Trough levels should be measured in order to adjust the dose and dosage interval.

### Replacement therapy in myelomas or chronic lymphocytic leukaemia with severe secondary hypogammaglobulinaemia and recurrent infections; replacement therapy in children with congenital AIDS and recurrent infections

**CSL Behring**

**Privigen**

**RDS/EN, Rev.: 23-Jan-2020 / CCDS V8.0 Update – additions and revisions based on data from the completed observational study IgPro10\_5003 and the clinical study IgPro10\_3004.**

---

The recommended dosage is 0.2 to 0.4 g/kg bw every 3 to 4 weeks.

Immune thrombocytopenic purpura

For the treatment of an acute episode, 0.8 to 1 g/kg bw on day one, which may be repeated once within 3 days, or 0.4 g/kg bw daily for 2 to 5 days. The treatment can be repeated if relapse occurs (see also section “Properties/Effects”).

Guillain-Barré syndrome

0.4 g/kg bw/day over 5 days. Experience in children is limited.

Kawasaki disease

1.6 to 2.0 g/kg bw should be administered in divided doses over 2 to 5 days or 2.0 g/kg bw as a single dose. Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

The recommended starting dose is 2 g/kg bw divided over 2 to 5 consecutive days followed by maintenance doses of 1 g/kg bw given on one day or divided over 2 consecutive days every 3 weeks.

The long-term therapy over 25 weeks depends on the patient's response to the maintenance therapy. The lowest effective maintenance dose and the dosage regimen are to adjust according to the individual course of the disease.

Allogeneic bone marrow transplantation

Human immunoglobulin therapy can be used as part of the conditioning regimen and after transplantation. To treat infections and prevent graft-versus-host disease, the dosage should be individually adjusted.

The starting dosage is usually 0.5 g/kg bw/week, commencing seven days before the transplant. The treatment is continued for up to 3 months after the transplant. If the lack of antibody production persists, a dosage of 0.5 g/kg bw/month is recommended until IgG antibody levels return to normal.

The dosages recommendations are summarised in the following table:

Indications	Dose	Intervals between injections
<u>Replacement therapy in</u> <i>primary immunodeficiency syndromes</i>	starting dose: 0.4-0.8 g/kg bw  thereafter: 0.2-0.8 g/kg bw	every 3-4 weeks to obtain IgG trough levels of at least 5-6 g/l
<i>secondary immunodeficiency syndromes</i>	0.2-0.4 g/kg bw	every 3-4 weeks to obtain IgG trough levels of at least 5-6 g/l
<i>children with congenital HIV infection and recurrent infections</i>	0.2-0.4 g/kg bw	every 3-4 weeks
<u>Immunomodulation</u> <i>Immune thrombocytopenic purpura</i>	0.8-1 g/kg bw  or 0.4 g/kg bw/day	on the first day; the therapy may be repeated once within 3 days  over 2-5 days
<i>Guillain-Barré syndrome</i>	0.4 g/kg bw/day	over 5 days
<i>Kawasaki disease</i>	1.6-2 g/kg bw  or 2 g/kg bw	divided into several doses given over 2-5 days in conjunction with acetylsalicylic acid  as a single dose in conjunction with acetylsalicylic acid
<i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)</i>	starting dose: 2 g/kg bw  maintenance dose: 1 g/kg bw	in divided doses over 2-5 days  every 3 weeks over 1-2 days
<u>Allogeneic bone marrow transplantation</u> – treatment of infections and prevention of graft-versus-host disease	0.5 g/kg bw	weekly, from day 7 before up to 3 months after the transplant
– persistent lack of antibody production	0.5 g/kg bw	monthly, until antibody levels return to normal

bw = body weight

#### Use of the product in paediatric population

In the phase III pivotal study on patients with primary immunodeficiency diseases (n = 80), 19 patients between 3 and 11 years of age and 15 patients from 12 up to and including 18 years of age were treated. In an extension study of patients with primary immunodeficiency

diseases (n = 55), 13 patients between 3 and 11 years of age and 11 between 12 and including 18 years of age were treated.

In the clinical study on 57 patients with chronic immune thrombocytopenic purpura 2 paediatric patients (15 and 16 years of age) were treated. No dose adjustment for children was required in these three studies.

Literature reports indicate that intravenous immunoglobulins are effective in children with CIDP. However, no data is available on Privigen in this respect.

#### *Method of administration*

Privigen should be infused intravenously.

#### Rate of infusion

The product should initially be infused at a rate of 0.3 ml/kg bw/hr (for approximately 30 min). If well tolerated, the infusion rate can be gradually increased to 4.8 ml/kg bw/hr. In patients with immunodeficiency syndrome who have tolerated substitution treatment with Privigen well, the infusion rate may be gradually increased to a maximal value of 7.2 ml/kg bw/hr.

### **Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or the excipient (see section “Composition”).

Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in patients with IgA deficiency where the patient has anti-IgA antibodies.

### **Warnings and precautions for use**

Privigen contains the excipient L-proline. Physicians should weigh the risk/benefit of Privigen in patients with hyperprolinaemia type I and type II on an individual basis.

Certain severe adverse reactions may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under section “Dosage/Administration: *Method of administration*” must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully-observed for any symptoms throughout the infusion period and thereafter.

Certain adverse reactions may occur more frequently:

- in case of high rate of infusion,
- in patients with hypogammaglobulinaemia or agammaglobulinaemia, with or without IgA deficiency,
- in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:

- are not sensitive to human normal immunoglobulin by initially infusing the product slowly (0.3 ml/kg bw/hr);
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients, naive to human normal immunoglobulin, switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous infusion, should be

monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction. In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Higher doses may be associated with increased rates of adverse effects. Therefore, the lowest effective dose should be sought in individual patients and careful monitoring routine is to establish.

In all patients, IVIg administration requires adequate hydration prior to the initiation of the infusion.

#### Hypersensitivity

True hypersensitivity reactions are rare. They can occur in patients with anti-IgA antibodies. IVIg is not indicated in patients with selective IgA deficiency where the IgA deficiency is the only abnormality of concern.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactoid reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

#### Haemolytic anaemia

IVIg products can contain blood group antibodies (e.g. anti-A and anti-B) which may act as haemolysins and induce in vivo coating of red blood cells (RBC) with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction (Coombs` test) and, rarely, haemolysis. Haemolytic anaemia can develop subsequent to IVIg therapy due to enhanced RBC sequestration. The Privigen manufacturing process includes an immunoaffinity chromatography (IAC) step that specifically reduces blood group A and B antibodies (isoagglutinins A and B). Clinical data with Privigen manufactured with the IAC step is show statistically significant reductions of haemolytic anaemia (see section “Undesirable effects”).

Isolated cases of haemolysis-related renal dysfunction/renal failure or disseminated intravascular coagulation in some cases leading to death have occurred.

The following risk factors are associated with the development of haemolysis: high doses, whether given as a single administration or divided over several days; blood group A, B and AB (non-0 blood group) and underlying inflammatory state. As this event was commonly reported in patients with blood group A, B or AB (non-0 blood group) receiving high doses for non-PID indications, increased vigilance is recommended.

Haemolysis has rarely been reported in patients given replacement therapy for PID.

IVIg recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis. If signs and/or symptoms of haemolysis develop during or after IVIg infusion, discontinuation of IVIg treatment should be considered by the treating physician (see also section “Undesirable effects”).

#### Aseptic meningitis syndrome (AMS)

Aseptic meningitis syndrome has been reported to occur in association with IVIg treatment. Discontinuation of IVIg treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following IVIg treatment. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm<sup>3</sup> (predominantly from the granulocytic series) and elevated protein levels up to several hundred mg/dl.

AMS may occur more frequently in association with high-dose (2 g/kg) IVIg treatment.

#### Thromboembolism

There is clinical evidence of an association between IVIg administration and thromboembolic events such as myocardial infarction, cerebral vascular accident (including stroke), pulmonary embolism and deep vein thromboses which is assumed to be related to a relative increase in blood viscosity through the high influx of immunoglobulins in at-risk patients. Therefore caution should be exercised in prescribing and infusing IVIg in obese patients and in patients with pre-existing risk factors for thrombotic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus, a history of vascular disease or thrombotic episodes, acquired or inherited thrombophilic disorders, prolonged periods of immobilisation, severe hypovolaemia, diseases which increase blood viscosity).

In patients at risk for thromboembolic reactions, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and minimum dose practicable based on clinical judgement.

#### Acute renal failure

Cases of acute renal failure have been reported in patients receiving IVIg therapy. In most cases risk factors have been identified e.g. pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolaemia, overweight, concomitant nephrotoxic medicinal products or age over 65.

In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered.

While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVIg products containing various excipients such as sucrose, glucose and maltose those containing sucrose as a stabiliser accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain sucrose should therefore be considered. Privigen does not contain sucrose, maltose or glucose.

In patients at risk of acute renal failure, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and minimum dose practicable based on clinical judgement.

#### Transfusion-related acute lung injury (TRALI)

Noncardiogenic pulmonary edema may very rarely occur following treatment with IVIg products. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms typically appear within 1 to 6 hours following treatment.

Monitor patients for pulmonary adverse reactions. TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

### Pathogen safety

Privigen is made from human plasma. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses (see also section “Properties/Effects”). Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency (HIV), hepatitis B virus (HBV), and hepatitis C virus (HCV), and for the non-enveloped viruses such as hepatitis A (HAV) and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins, and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is recommended that every time Privigen is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

### Sodium content

Privigen is essentially sodium-free (Privigen has a low sodium content of  $\leq 1$  mmol/l).

### **Paediatric population**

Although limited data is available, it is expected that the same warnings, precautions and risk factors apply to the paediatric population.

### **Interactions**

#### ***Live attenuated virus vaccines***

After treatment with immunoglobulins, the efficacy of live attenuated vaccines, such as measles, mumps, rubella and chickenpox vaccines, may be impaired for a period of at least 6 weeks and up to 3 months. An interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated vaccines. In the case of measles vaccinations, the decrease in efficacy may persist for up to a year. Patients given measles vaccine should therefore have their antibody status checked.

#### ***Paediatric population***

Although limited data is available, it is expected that the same interactions may occur in the paediatric population.

## **Pregnancy, breast-feeding and fertility**

### ***Pregnancy***

Controlled clinical data on the use of Privigen in pregnant women are not available. Caution should therefore be exercised with regard to administration during pregnancy. IVIg products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester.

Extensive clinical experience of immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of the pregnancy, or on the foetus and the newborn child are to be expected.

Experimental studies of the excipient L-proline carried out in animals found no direct or indirect toxicity affecting pregnancy, embryonal or foetal development.

### ***Breast-feeding***

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry.

### ***Fertility***

Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

## **Effect on driving and the operation of machines**

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions associated with Privigen. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

## **Undesirable effects**

Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure, and moderate back pain may occur occasionally in connection with intravenous administration of human immunoglobulin.

Rarely human immunoglobulin may cause hypersensitivity reactions with a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Cases of reversible aseptic meningitis and rare cases of transient cutaneous reactions have been observed with human normal immunoglobulin.

Reversible haemolytic reactions have been observed in patients, especially those with blood groups A, B, and AB (non-0-blood groups) in immunomodulatory treatment. Rarely, haemolytic anaemia requiring transfusion may develop after high dose IVIg treatment (see section “Warnings and precautions”).

Increase in serum creatinine levels and/or acute renal failure have been observed.

Very rarely: transfusion related acute lung injury and thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis have occurred.

**Tabulated list of adverse reactions**

Seven clinical studies were performed with Privigen, which included patients with PID, ITP and CIDP patients respectively. In the PID pivotal study, 80 patients were enrolled and treated with Privigen. Of these, 72 completed the 12 months of treatment. In the PID extension study, 55 patients were enrolled and treated with Privigen. Another clinical study included 11 PID patients in Japan. Two ITP studies were performed with 57 patients each. Two CIDP studies were performed with 28 and 207 patients, respectively.

Most adverse drug reactions (ADRs) observed in the seven clinical studies were mild to moderate in nature.

The following table shows an overview of the ADRs in the seven studies, categorized according to MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term Level (PT)) and frequency. Frequencies per infusion were evaluated according to the following conventions: Very common ( $\geq 1/10$ ), Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). For spontaneous post-marketing ADRs, the reporting frequency is categorized as unknown.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing frequency.

MedDRA System Organ Class	Adverse Reaction MedDRA Preferred Term	ADR frequency category
Infections and infestations	Aseptic meningitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia, haemolysis (including haemolytic anaemia*), leukopenia	Common
	Anisocytosis (including microcytosis), thrombocytosis	Uncommon
	Decreased neutrophil count	Unknown
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	Anaphylactic shock	Unknown
Nervous system disorders	Headaches (including sinus headache, migraine, head discomfort, tension headache)	Very common
	Dizziness (including vertigo)	Common
	Somnolence, tremor	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations, tachycardia	Uncommon
Vascular disorders	Hypertension, flushing (including hot flush, hyperaemia), hypotension	Common
	Thromboembolic events, vasculitis (including peripheral vascular disorder)	Uncommon
	Transfusion related acute lung injury	Unknown
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea (including chest pain, chest discomfort, painful respiration)	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain	Common

Hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin disorder (including rash, pruritus, urticaria, maculo-papular rash, erythema, skin exfoliation)	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia (including muscle spasms, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal pain)	Common
Renal and urinary disorders	Proteinuria, increased blood creatinine	Uncommon
	Acute renal failure	Unknown
General disorders and administration site conditions	Pain (including back pain, pain in extremity, arthralgia, neck pain, facial pain), pyrexia (including chills), influenza like illness (including nasopharyngitis, pharyngolaryngeal pain, oropharyngeal blistering, throat tightness)	Very Common
	Fatigue, asthenia (including muscular weakness)	Common
	Injection site pain (including infusion site discomfort)	Uncommon
Investigations	Decreased haemoglobin (including decreased red blood cell count, decreased haematocrit), Coombs` (direct) test positive, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased blood lactate dehydrogenase	Common

\* The frequency is calculated based on studies completed prior to implementation of the Immunoaffinity Chromatography isoagglutinin reduction step (IAC) into Privigen production. In a Post-Authorization Safety Study (PASS): “Privigen Use and Haemolytic Anaemia in Adults and Children and the Privigen Safety Profile in Children with CIDP – An Observational Hospital-Based Cohort Study in the US”, assessing data of 7,759 patients who received Privigen identifying 4 haemolytic anaemia cases after IAC versus 9,439 patients who received Privigen identifying 47 haemolytic anaemia prior to IAC (baseline), an 89 % statistically significant reduction in the overall rate of probable haemolytic anaemia was demonstrated based on an incidence rate ratio of 0.11 adjusted for in-/outpatient setting, age, sex, Privigen dose and indication for Privigen use (one-sided p-value <0.01).

### Paediatric Population

In Privigen clinical studies with paediatric patients, the frequency, nature and severity of adverse reactions did not differ between children and adults. In postmarketing reports it is observed that the proportion of haemolysis cases to all case reports occurring in children is slightly higher than in adults. Please refer to section “Warnings and precautions” for details on risk factors and monitoring recommendations.

### ***Reporting of suspected adverse reactions***

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

## Overdose

Overdose can lead to fluid volume overload and hyperviscosity, particularly in patients at risk, including elderly patients or patients with cardiac or renal impairment.

## Properties/Effects

### Mechanism of Action/Pharmacodynamics

Privigen is prepared from plasma from 1000 or more human donors. The manufacturing process for Privigen includes the following steps: ethanol precipitation of the IgG plasma fraction, followed by octanoic acid fractionation and incubation at pH 4. Subsequent purification steps comprise depth filtration, chromatography, immunoaffinity chromatography to specifically reduce blood group A and B antibodies (isoagglutinins A and B) and a filtration step that can remove particles to a size of 20 nm.

Privigen contains mainly IgG that are present in the normal human population and that show a broad spectrum of functionally intact antibodies against infectious agents. In the replacement therapy adequate doses of Privigen may restore abnormally low IgG levels to the normal range and thus help against infections.

The IgG subclass distribution in Privigen corresponds roughly to that of native human plasma. Both the Fc and the Fab functions of the IgG molecules are preserved. The ability of the Fab parts to bind antigens was demonstrated with biochemical and biological methods. The Fc function was tested with complement activation and with Fc receptor-mediated leukocyte activation. The inhibition of immune complex-induced complement activation (“scavenging”, an anti-inflammatory function of IVIGs) is preserved in Privigen. Privigen does not lead to non-specific activation of the complement system or of prekallikrein.

The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated, but includes immunomodulatory effects.

### Clinical Efficacy

The safety and efficacy of Privigen was investigated in 7 prospective, open, single-arm, multicentre studies carried out in Europe (ITP, PID and CIDP studies), Japan (PID and CIDP study) and in the US (PID and CIDP study). Further data on safety and efficacy were collected in a prospective, open, single-arm, multicentre extension study with PID patients performed in the US.

#### PID

In the pivotal study, 80 patients between 3 and 69 years of age with PID were given a Privigen infusion at a median dose of 200-888 mg/kg bw every 3 to 4 weeks for at most 1 year. With this treatment, constant IgG trough levels were achieved over the whole of the treatment period, the mean concentrations being 8.84 g/l to 10.27 g/l. The incidence of acute, severe bacterial infections (aSBI) was 0.08 per patient per year (the upper 97.5% confidence limit was 0.182).

As in the pivotal study, Privigen dosages were administered in the PID extension study to a total of 55 patients (of which 45 had already been treated in the pivotal study and 10 were newly recruited patients). The results of the pivotal study were confirmed for the average IgG trough levels (9.31 g/l to 11.15 g/l) and the rate of aSBI (0.018 per patient per year with an upper 97.5 % confidence interval of 0.098).

### ITP

57 patients aged between 15 and 69 years with chronic ITP took part in the ITP study. Their platelet count at the start was  $20 \times 10^9/l$ . After administration of Privigen at a dose 1 g/kg bw on two consecutive days, the platelet count rose to at least  $50 \times 10^9/l$  within 7 days of the first infusion in 80.7% of the patients. In 43% of the patients, this increase occurred after just one day, before the second infusion. The mean time until this platelet count was reached was 2.5 days. In patients who responded to the treatment, the platelet count remained  $\geq 50 \times 10^9/l$  for a mean period of 15.4 days.

In the second ITP study on patients aged between 18 and 65 years, in 42 subjects (74%) the platelet count increased at least once to  $\geq 50 \times 10^9/l$  within 6 days after the first infusion, which was well within the expected range and similar to response rates were reported for other IVIGs in this indication (70%). A second dose in subjects with platelet counts  $\geq 50 \times 10^9/l$  after the first dose provided a relevant additional benefit in terms of higher and longer-lasting increases in platelet counts compared to a single dose. In subjects with platelet counts  $< 50 \times 10^9/l$  on day 3 receiving a mandatory second infusion, the lowest median platelet count ( $8.0 \times 10^9/l$ ) was observed already at the baseline. In this group, only 30% of subjects were observed with platelet response after the mandatory second dose. Consequently, it was more difficult to increase platelet counts with one infusion in these subjects.

### CIDP

In the first CIDP study, a prospective multicenter open label trial PRIMA (Privigen impact on mobility and autonomy study), 28 patients with CIDP (13 subjects with and 15 without IVIg pre-treatment) were treated with a loading dose of 2 g/kg bw given over 2-5 days followed by 6 maintenance doses of 1 g/kg bw given over 1-2 days every 3 weeks. Previously treated patients were withdrawn from IVIg before treatment with Privigen until the deterioration of clinical symptoms was confirmed on the basis of the INCAT scale (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment). On the adjusted 10 point INCAT scale a clinically meaningful improvement of at least 1-point from baseline to treatment week 25 was observed in 17 / 28 patients (60.7%, 95% confidence interval 42.41, 76.4). Nine patients responded already after receiving the initial induction dose to the treatment at week 4 and 16 by week 10.

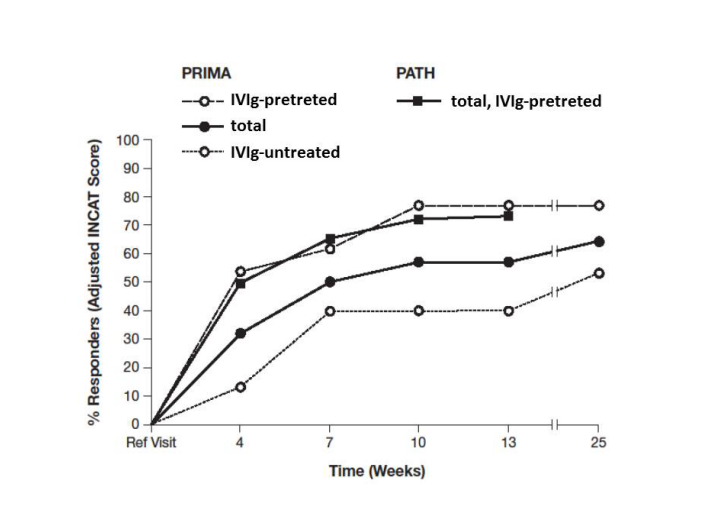
In a second clinical study, a prospective, multicenter randomized, placebo-controlled PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] study, 207 subjects with CIDP were treated with Privigen in the prerandomization phase of the study. Subjects all with IVIg pretreatment of at least 8 weeks and an IVIg-dependence confirmed by clinically evident deterioration during an IVIg withdrawal phase of up to 12 weeks, received a Privigen loading dose of 2 g/kg bw followed by up to 4 Privigen maintenance doses of 1 g/kg bw every 3 weeks for up to 13 weeks.

Following clinical deterioration during IVIg withdrawal, clinical improvement of CIDP was primarily defined by a decrease of  $\geq 1$  point at the adjusted INCAT score. Additional measures of CIDP improvement were an R-ODS increase of  $\geq 4$  points, a mean grip strength increase of  $\geq 8$  kPa, or an MRC sum score increase of  $\geq 3$  points. Overall, 91 % of subjects (188 patients) showed improvement in at least one of the criteria above by week 13.

By adjusted INCAT score, the responder rate by week 13 was 72.9 % (151 / 207 patients), with 149 patients responding already by week 10. A total of 43 of the 207 patients achieved a better CIDP status as assessed by the adjusted INCAT score compared to their CIDP status at study entry.

The comparability of the response rates and mean adjusted INCAT scores for the IVIg pretreated subjects in both PRIMA and PATH study are shown in the Figure 1 below.

**Figure 1. Percentage of Responders (Adjusted INCAT Score)**



IVIg: intravenous immunoglobulin; Ref Visit: reference visit

The mean improvement at the end of the treatment period compared to reference visit was 1.4 points in the PRIMA (1.8 points in IVIg pretreated subjects) and 1.2 points in PATH study.

In PRIMA, the percentage of responders in the overall Medical Research Council (MRC) score (defined as an increase by  $\geq 3$  points) was 85 % (87 % in the IVIg-untreated and 82 % in IVIg-pretreated) and 57 % in PATH. The overall median time to first MRC sum score response in PRIMA was 6 weeks (6 weeks in the IVIg-untreated and 3 weeks in the IVIg-pretreated) and 9.3 weeks in PATH. MRC sum score in PRIMA improved by 6.9 points (7.7 points for IVIg-untreated and 6.1 points for IVIg-pretreated) and by 3.6 points in PATH. The grip strength of the dominant hand improved by 14.1 kPa (17.0 kPa in IVIg-untreated and 10.8 kPa in IVIg pretreated subjects) in the PRIMA study, while in PATH the grip strength of the dominant hand improved by 12.2 kPa. For the non-dominant hand similar results were observed in both studies, PRIMA and PATH.

The efficacy and safety profile in the PRIMA and the PATH study in CIDP patients were overall comparable.

### ***Paediatric population***

No differences were observed in the pharmacodynamic properties and safety profile between adult and paediatric study patients.

### **Pharmacokinetics**

Privigen is immediately and completely bioavailable in the recipient's circulation after intravenous administration. It is distributed relatively quickly between plasma and

extravascular fluid. Equilibrium between the intravascular and extravascular compartments is reached after approximately 3 to 5 days.

IgG and IgG complexes are broken down in the cells of the reticuloendothelial system. The half-life may vary from patient to patient.

The pharmacokinetic parameters for Privigen were determined in both clinical studies in patients with primary immunodeficiency syndrome (see section “Properties/Effects”). 25 patients (aged 13 to 69 years) in the pivotal study and 13 patients (aged 9 to 59 years) in an extension of this study participated in the pharmacokinetic (PK) assessment (see table below).

### Pharmacokinetic parameters of Privigen in patients with primary immunodeficiency syndrome

Parameter	Pivotal study (N=25)	Extension study (N=13)
	Median (range)	Median (range)
C <sub>max</sub> (peak level) in g/l	23.4 (10.4-34.6)	26.3 (20.9-32.9)
C <sub>min</sub> (trough level) in g/l	10.2 (5.8-14.7)	9.75 (5.72-18.01)
t <sub>1/2</sub> (half-life) in days	36.6 (20.6-96.6)	31.1 (14.6-43.6)

C<sub>max</sub>, maximum serum concentration; C<sub>min</sub>, trough (minimum level) serum concentration; t<sub>1/2</sub>, elimination half-life.

In the pivotal study the median half-life of Privigen in primary immunodeficiency patients was 36.6 days and 31.1 days in the extension of this study.

### Paediatric population

No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric study patients with PID. There are no data on pharmacokinetic properties in paediatric patients with CIDP.

### Preclinical data

The safety of Privigen has been investigated in several preclinical studies with particular reference to the excipient L-proline. L-proline is a physiological, non-essential amino acid. Studies in rats given daily L-proline doses of 1450 mg/kg bw did not show any evidence of teratogenicity or embryotoxicity. Genotoxicity studies of L-proline did not show any pathological findings.

Some published studies pertaining to hyperprolinaemia have shown that long-term, high doses of L-proline have effects on brain development in very young rats. However, in studies where the dosing was designed to reflect the clinical indications for Privigen, no effects on brain development were observed. Further safety-pharmacology studies of L-proline in adult and juvenile rats did not reveal behavioural disorders.

Immunoglobulins are natural components of the human body. Data from animal testing of acute and chronic toxicity and embryofetal toxicity of immunoglobulins are inconclusive on account of interactions between immunoglobulins from heterogeneous species and the induction of antibodies to heterologous proteins. In local tolerability studies in rabbits in

which Privigen was administered intravenously, paravenously, intra-arterially, and subcutaneously, the product was well tolerated.

## **Other information**

### ***Incompatibilities***

This medicine must not be mixed with other medicinal products nor with physiological saline. However, dilution with 5% glucose solution is permitted.

### ***Influence on diagnostic tests***

After infusion of immunoglobulins, the transient increase in the various passively transmitted antibodies in the patient's blood can lead to false-positive results in serological tests.

The passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B and D, can lead to incorrect results in some serological tests for erythrocyte isoantibodies (e.g. Coombs' test), determinations of the reticulocyte count, and the haptoglobin test.

For interactions with attenuated live vaccines, see section "Interactions".

### ***Shelf life and special precautions for storage***

36 months

Privigen is stable until the expiry date stated on the vial label and the outer carton after "EXP". After the imprinted expiry date (EXP) the medicine must not be used.

Store at 2 - 25 °C. Do not freeze. Do not use if Privigen has been frozen. Do not shake.

Keep out of the sight and reach of children.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

### **Shelf life of the product after opening**

Privigen is intended for single use. Because the solution contains no preservative, Privigen should be used / infused immediately once opened.

### ***Instructions for use and handling***

Privigen is a ready-to-use solution. The product should be at room or body temperature before use. A vented infusion line with integrated filter should be used for the administration of Privigen. Always pierce the stopper at its centre, within the marked area.

If dilution is desired, 5% glucose solution should be used. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the 5% glucose solution. Aseptic technique must be strictly observed during the dilution of Privigen.

Privigen must not be mixed with physiological saline. However, after-rinsing of the infusion tubes with physiological saline is permitted.

The solution must be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have particulate matter.

Any unused product and waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **Packs**

Solution in vials:

**CSL Behring**

**Privigen**

**RDS/EN, Rev.: 23-Jan-2020 / CCDS V8.0 Update – additions and revisions based on data from the completed observational study IgPro10\_5003 and the clinical study IgPro10\_3004.**

---

- 2.5 g / 25 ml
- 5 g / 50 ml
- 10 g / 100 ml

**Manufactured by:**

**CSL Behring AG**

Bern, Switzerland

**Imported by**

Zuellig Pharma Ltd.,

Bangkok, Thailand

Reg No. 1C 14/61 (B)

**Date of revision of the text**

March 2021

Note: Privigen<sup>®</sup> is a registered trademark of CSL Behring AG in many countries.

# CSL Behring

## ชื่อผลิตภัณฑ์

พรีเวเจน

อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์ (Human normal immunoglobulin)

สารละลายสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (10%)

สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

## ส่วนประกอบ

### a. ตัวยาสำคัญ

อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IVIg)\*

อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์ (Human normal immunoglobulin)

100 มิลลิกรัม

(ซึ่งประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลินชนิดจี (IgG) อย่างน้อย 98% )

ในแต่ละขวดยาที่ประกอบไปด้วยสารละลาย 25 มิลลิลิตร ประกอบด้วย อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์ 2.5 กรัม

ในแต่ละขวดยาที่ประกอบไปด้วยสารละลาย 50 มิลลิลิตร ประกอบด้วย อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์ 5 กรัม

ในแต่ละขวดยาที่ประกอบไปด้วยสารละลาย 100 มิลลิลิตร ประกอบด้วย อิมมูโนโกลบูลินที่ได้จากมนุษย์ 10 กรัม

สัดส่วนการกระจายตัวของ IgG แต่ละชนิด (ค่าเฉลี่ย) :

IgG<sub>1</sub> 69%

IgG<sub>2</sub> 26%

IgG<sub>3</sub> 3%

IgG<sub>4</sub> 2%

ปริมาณส่วนประกอบสูงสุดของ IgA เท่ากับ 25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

\*ผลิตจากพลาสมาในมนุษย์

### b. สารช่วย (Excipients)

แอล โพรลีน (L-proline) , น้ำกลั่นสำหรับฉีด (water for injection)

พรีเวเจนมีปริมาณโซเดียม ( $\leq 1$  มิลลิโมลต่อลิตร)

พรีเวเจนปราศจากสารกันเสีย

พรีเวเจนปราศจากสารคงสภาพคาร์โบไฮเดรต (เช่น ซูคาโลส, มอลโตส)

## การจัดกลุ่มทางเภสัชวิทยา

อิมมูนซีรัมและอิมมูโนโกลบูลิน (Immune sera and immunoglobulins) : อิมมูโนโกลบูลิน, ชนิดที่ได้จากมนุษย์, สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ

ATC code:

J06BA02

## รูปแบบทางเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบของตัวยาสำคัญต่อหนึ่งหน่วย

สารละลายสำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

ใน 1 มิลลิลิตรของสารละลายประกอบด้วย: 100 mg ของพลาสมาโปรตีนมนุษย์ซึ่งมี IgG เป็นส่วนประกอบอย่างน้อย 98% (10% solution)

ลักษณะเป็นสารละลายใสก่อนไปทางสีเหลือง (opalescent) และไม่มีสีจนกระทั่งเหลืองซีด (pale yellow) ปริวิเจนเป็นสารละลายไอโซโทนิก โดยมีค่าออสโมลาริตีเท่ากับ 320 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม

ค่า pH ของสารละลายที่พร้อมใช้คือ 4.6-5.0 [4.8]

## ข้อบ่งใช้

การให้เพื่อการรักษาแบบทดแทน (Replacement therapy) ใน

- ภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (*Primary immunodeficiency syndromes (PID)*) ได้แก่:
  - โรค congenital agammaglobulinaemia และ hypogammaglobulinaemia
  - โรค common variable immunodeficiency
  - โรค severe combined immunodeficiency
  - โรค Wiskott-Aldrich syndrome
- โรค Myeloma หรือ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์แบบเรื้อรัง (*chronic lymphocytic leukaemia*) ร่วมกับภาวะ *severe secondary hypogammaglobulinaemia* และมีการติดเชื้อซ้ำ (*recurrent infections*)
- ผู้ป่วยเด็กที่ป่วยด้วยโรค *congenital AIDS* และมีการติดเชื้อซ้ำ (*recurrent infections*)

ใช้สำหรับการปรับสมดุลให้กับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulation)

- ใช้ในโรค *Immune thrombocytopenic purpura (ITP)*  
ในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกหรือก่อนทำการผ่าตัดเพื่อปรับระดับเกล็ดเลือด (*platelet count*) ให้กลับสู่ภาวะปกติ
- โรคกิลแลง บาร์เร (*Guillain-Barre syndrome*)

- โรคคาวาซากิ (*Kawasaki disease*)
- โรค *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*

ใช้ในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไขกระดูก (Allogeneic bone marrow transplantation)

#### **ขนาดและการบริหารยา (Dosage/Administration)**

##### **ขนาดยา**

ขนาดและรูปแบบในการบริหารขึ้นอยู่กับแต่ละข้อบ่งชี้ ในการใช้เพื่อการรักษาแบบทดแทน (replacement therapy)

ขนาดของยาอาจมีความจำเป็นต้องปรับให้เข้ากับผู้ป่วยแต่ละคน โดยพิจารณาการตอบสนองทางคลินิก

ซึ่งขนาดและการบริหารยาดังต่อไปนี้ให้ไว้สำหรับเป็นแนวทางในแต่ละโรคดังนี้

การใช้ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes)

รูปแบบของการบริหารยาควรให้ถึงระดับต่ำสุดของ IgG (trough)

(โดยวัดก่อนที่จะให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำในครั้งถัดไป) โดยมีค่าอย่างน้อย 5 ถึง 6

กรัมต่อลิตร โดยมีความจำเป็นต้องใช้อย่างต่อเนื่อง 3 ถึง 6 เดือนนับจากช่วงเริ่มต้นของการรักษาเพื่อให้ถึงระดับสมดุล

(equilibration) ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ 0.4 ถึง 0.8 กรัมต่อกิโลกรัมตามด้วยขนาดอย่างน้อย 0.2 กรัมต่อกิโลกรัมทุกๆ 3 ถึง 4 สัปดาห์

ขนาดของยาที่ต้องการเพื่อให้ถึงระดับต่ำสุด (trough) คือ 5 ถึง 6 กรัมต่อลิตร โดยขนาดยารวมคือ 0.2 ถึง

0.8 กรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือน โดยช่วงของการให้ยา (dosage interval) ที่จะถึงระดับที่คงที่ในการรักษา (steady state)

อาจมีความแตกต่างกันไปโดยทั่วไปใช้ระยะเวลา 3 ถึง 4 สัปดาห์การวัดค่าระดับต่ำสุดของยา (trough)

ควรมีการวัดเพื่อปรับขนาดยาและช่วงของการให้ยา (dose and dosage interval)

การใช้ในแบบ Replacement therapy ในโรค myelomas หรือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์แบบเรื้อรัง ร่วมกับภาวะ severe secondary hypogammaglobulinaemia และมีการติดเชื้อซ้ำ (recurrent infections) ; การใช้แบบ replacement therapy ในเด็กที่ป่วยด้วย congenital AIDS และมีการติดเชื้อซ้ำ (recurrent infections)

ขนาดยาที่แนะนำคือ 0.2 ถึง 0.4 กรัมต่อกิโลกรัมทุกๆ 3 ถึง 4 สัปดาห์

##### Immune thrombocytopenic purpura

สำหรับการรักษาในระยะเฉียบพลัน (acute episode) ควรใช้ขนาดยา 0.8 ถึง 1 กรัมต่อกิโลกรัมในวันแรก

โดยสามารถให้ยาซ้ำหนึ่งครั้งในเวลาสามวันหรือ 0.4 กรัมต่อกิโลกรัม ทุกวันเป็นเวลา 2 ถึง

5 วันสามารถให้ยาซ้ำได้หากพบการกลับมาเป็นซ้ำ (relapse) (สามารถดูเพิ่มเติมในหัวข้อ “คุณสมบัติและผลของยา”)

##### โรค Guillain-Barré syndrome

0.4 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวันเป็นเวลา 5 วัน ส่วนข้อมูลการใช้ในเด็กยังมีค่อนข้างจำกัด

##### โรคคาวาซากิ (Kawasaki disease)

ขนาดยาที่ใช้ 1.6 ถึง 2.0 กรัมต่อกิโลกรัมควรแบ่งขนาดยาสำหรับใช้ 2-5 วันหรือสามารถใช้ในขนาด 2.0 กรัมต่อกิโลกรัมแบบให้ครั้งเดียว (single dose) ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาพร้อมกับยาอะเซทิล ซาลิไซลิก แอซิดด้วย (acetylsalicylic acid)

#### โรค Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ 2 กรัมต่อกิโลกรัม โดยแบ่งให้เป็นระยะเวลา 2 ถึง 5

วันติดต่อกันตามด้วยการให้ยาแบบ maintenance doses ขนาดยาคือ

1 กรัมต่อหนึ่งกิโลกรัม โดยให้แบบหนึ่งวันหรือแบ่งให้แบบ 2 วันติดต่อกันทุกๆ 3 สัปดาห์

ในการรักษาแบบระยะยาว (long-term therapy) เป็นเวลามากกว่า 25

สัปดาห์ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษาแบบ maintenance therapy ขนาดยาและรูปแบบการให้ยาแบบ maintenance dose ที่ต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ให้ปรับตามรูปแบบของการรักษาในแต่ละโรค

#### การใช้ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูก (Allogeneic bone marrow transplantation)

Human immunoglobulin สามารถใช้เป็นส่วนหนึ่งของขั้นตอนการเตรียมการปลูกถ่ายไขกระดูก (conditioning regimen)

และหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก สำหรับการรักษาการติดเชื้อหรือสำหรับป้องกันภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (graft-versus-host disease) ควรมีการปรับขนาดของยาให้สอดคล้องกับผู้ป่วยแต่ละราย

ขนาดยาเริ่มต้น โดยปกติคือ 0.5 กรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ โดยให้เริ่ม 7

วันก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายอวัยวะและควรให้การรักษาย่างต่อเนื่องจนครบ 3 เดือนหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะ

และหากตรวจพบภาวะขาดการสร้างแอนติบอดี ขนาดของยาที่แนะนำในการให้คือ 0.5 กรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือน

จนกระทั่งระดับของ IgG แอนติบอดีกลับสู่ระดับปกติ

ขนาดของยาที่แนะนำ โดยสรุปดังตารางข้อมูลด้านล่างนี้:

ข้อบ่งใช้	ขนาดยา	ช่วงห่างระหว่างการให้แต่ละครั้ง
<p><u>Replacement therapy in</u> <i>primary immunodeficiency syndromes</i></p> <p><i>secondary immunodeficiency syndromes</i></p> <p><i>children with congenital HIV infection and recurrent infections</i></p>	<p>ขนาดเริ่มต้น: 0.4-0.8 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>จากนั้น: 0.2-0.8 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>0.2-0.4 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>0.2-0.4 กรัม/กิโลกรัม</p>	<p>ทุก3-4 สัปดาห์เพื่อให้ถึง IgG trough levels อย่างน้อย 5-6 กรัม/ลิตร</p> <p>ทุกๆ 3-4สัปดาห์เพื่อให้ถึง IgG trough levels อย่างน้อย 5-6 กรัม/ลิตร</p> <p>ทุกๆ 3-4 สัปดาห์</p>
<p><u>Immunomodulation</u></p> <p><i>Immune thrombocytopenic purpura</i></p> <p><i>Guillain-Barré syndrome</i></p> <p><i>Kawasaki disease</i></p> <p><i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)</i></p>	<p>0.8-1 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>หรือ</p> <p>0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน</p> <p>0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน</p> <p>1.6-2 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>หรือ</p> <p>2 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>ขนาดเริ่มต้น: 2 กรัม/กิโลกรัม</p> <p>maintenance dose: 1 กรัม/กิโลกรัม</p>	<p>ในวันแรก; สามารถให้ยาซ้ำหนึ่งครั้งภายใน 3 วัน</p> <p>เป็นเวลา 2-5 วัน</p> <p>เป็นเวลา 5 วัน</p> <p>สามารถแบ่งให้หลายครั้งเป็นเวลา 2-5 วันร่วมกับการให้ยา acetylsalicylic acid</p> <p>ให้ครั้งเดียว (single dose) ร่วมกับการให้ยา acetylsalicylic acid</p> <p>แบ่งให้หลายครั้งเป็นเวลา 2-5 วัน</p> <p>ทุกๆ 3 สัปดาห์เป็นเวลา 1-2 วัน</p>

<u>Allogeneic bone marrow transplantation</u>		
— treatment of infections and prevention of graft-versus-host disease	0.5 กรัม/กิโลกรัม	ให้ทุกสัปดาห์, เริ่มจาก day 7 ก่อนจนถึง 3 เดือนหลังจากการปลูกถ่าย
— persistent lack of antibody production	0.5 กรัม/กิโลกรัม	ให้ทุกเดือนจนกระทั่งแอนติบอดีกลับสู่ระดับปกติ

### การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก

ในการศึกษาแบบ pivotal study ในระยะที่สามในผู้ป่วยที่มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (primary immunodeficiency diseases) จำนวน 80 คน โดยที่มีผู้ป่วยจำนวน 19 คนที่มีอายุระหว่าง 3 ถึง 11 ขวบ และผู้ป่วยจำนวน 15 คนที่มีอายุตั้งแต่ 12 ถึง 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ นอกจากนี้ในการศึกษาต่อมาแบบ extension

study ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ จำนวน 55 คน โดยที่มีผู้ป่วยจำนวน 13 คนที่มีอายุระหว่าง 3 ถึง 11 ขวบ และผู้ป่วยจำนวน 11 คนที่มีอายุตั้งแต่ 12 ถึง 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้

ในการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วย 57 คนที่ป่วยด้วยโรค chronic immune thrombocytopenic purpura มีผู้ป่วยเด็ก 2 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยา (อายุ 15 และ 16 ปี)

โดยจากการศึกษาทั้งสามการศึกษานี้พบว่าไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก

มีรายงานทางวิชาการ (Literature reports) ระบุว่า

การให้อิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพในเด็กที่ป่วยด้วยภาวะ CIDP อย่างไรก็ตามยังไม่มียาของยาพรีเวเจนถึงประสิทธิภาพในการใช้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้

### **การบริหารยา**

ควรให้ยาพรีเวเจน โดยการหยดทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

### อัตราเร็วของการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Rate of infusion)

ควรให้ยาในอัตราเริ่มต้นที่ 0.3 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ประมาณ 30 นาที

หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้สามารถค่อยๆ ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึง 4.8 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่สามารถทนต่อการรักษาด้วยพรีเวเจนได้นั้น

สามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาทางหลอดเลือดดำได้สูงสุดถึง 7.2 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

### **ข้อห้ามในการให้ยา (Contraindications)**

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ต่อตัวยาสำคัญหรือสารช่วย (ดูในหัวข้อ “ส่วนประกอบ”).

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ต่อ human immunoglobulins โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ IgA พร่องร่วมกับการมีแอนติบอดีชนิด anti-IgA

### **คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ (Warnings and precautions for use)**

พรีวิเจน มีสารช่วยคือ แอล โพรลีน (L-proline) แพทย์ควรประเมินประโยชน์และโทษจากการใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ โพรลีนในเลือดสูงประเภท 1 หรือ 2 เป็นรายบุคคล

อาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงบางอย่างอาจมีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วของการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (rate of infusion) โดยที่อัตราเร็วสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่แนะนำสามารถดูได้ในหัวข้อ “ขนาดและการบริหารยา:

วิธีการบริหารยา”

ซึ่งต้องปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัดผู้ป่วยควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดและมีการเฝ้าสังเกตอาการอย่างระมัดระวังทั้งระหว่างและหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำ

อาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่อาจสามารถเกิดขึ้นได้บ่อยๆในกรณีดังต่อไปนี้:

- ในรายที่มีอัตราเร็วของการให้ยาทางหลอดเลือดดำในอัตราเร็วสูง
- ในผู้ป่วยที่มีแกมมาโกลบูลินในเลือดต่ำ (hypogammaglobulinaemia) หรือภาวะที่ไม่มีแกมมาโกลบูลินในเลือด (agammaglobulinaemia) ร่วมกับการเกิดภาวะพร่อง IgA หรือ ไม่มีก็ได้
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ human normal immunoglobulin เป็นครั้งแรกหรืออาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ human normal immunoglobulin หรือมีช่วงในการให้ยา (interval) ให้นับจากครั้งล่าสุดในช่วงเวลาที่นานเกินไป ซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่มีโอกาสเกิดได้น้อย

อาการแทรกซ้อนที่มีโอกาสเกิดขึ้นสามารถหลีกเลี่ยงได้โดยต้องมั่นใจได้ว่าผู้ป่วยได้รับการดูแลดังนี้:

- สามารถหลีกเลี่ยงภาวะไวต่อ human normal immunoglobulin ได้โดยการเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (0.3 มิลลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง)
- มีการเฝ้าสังเกตอาการในระหว่างที่มีการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับ human normal immunoglobulin มาก่อนการเปลี่ยนผลิตภัณฑ์หรือยี่ห้อของ IVIg ตัวใหม่หรือเมื่อมีช่วงของการให้ยา (interval) ในช่วงเวลาที่ยาวนานเกินไปนับตั้งแต่การให้ยาครั้งที่แล้ว ควรได้รับการติดตามในระหว่างที่มีการให้ยาทางหลอดเลือดดำในครั้งแรกเพื่อเป็นการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ ส่วนผู้ป่วยอื่นๆ นอกเหนือจากกรณีข้างต้นควรได้รับการเฝ้าสังเกตอาการอย่างน้อยเป็นเวลา 20 นาทีหลังจากการบริหารยา

ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ควรมีการลดอัตราเร็วในการให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือหยุดการให้ยาในทันที สำหรับการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นขึ้นอยู่กับลักษณะและความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ

ในรายที่ผู้ป่วยมีอาการช็อก ควรได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยช็อก

การให้ยาในขนาดสูงอาจมีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น

ดังนั้นการให้ยาในขนาดต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีความจำเป็นและต้องมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดอย่างเป็นประจำ

ในผู้ป่วยทุกราย ก่อนการบริหาร IVIg จำเป็นต้องได้รับสารน้ำที่จำเป็นอย่างเพียงพอ

### Hypersensitivity

ปฏิกิริยาการแพ้ชนิดแพ้จริง (True hypersensitivity) นั้นมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย โดยสามารถเกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีชนิด anti-IgA ส่วน IVIg นั้นไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง IgA โดยที่มีภาวะพร่อง IgA เป็นเพียงความผิดปกติอย่างเดียวเท่านั้น (selective IgA)

human normal immunoglobulin สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันตกลงร่วมกับปฏิกิริยาการแพ้แบบเทียม (anaphylactoid reaction) ซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยแต่อาจเกิดขึ้นได้แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่เคยสามารถทนต่อการรักษาด้วย human normal immunoglobulin ในครั้งที่ผ่านมาก็ตาม

### Haemolytic anaemia

ผลิตภัณฑ์ของ IVIg มีส่วนประกอบของ blood group antibodies (ได้แก่ anti-A และ anti-B) ซึ่งทำหน้าที่เป็น haemolysins และเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลือบผิวของเม็ดเลือดแดงด้วยอิมมูโนโกลบูลิน ก่อให้เกิดปฏิกิริยา positive direct antiglobulin (Coombs' test) และอาจส่งผลให้เกิดการแตกของเม็ดเลือด (haemolysis) ซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อยภาวะ Haemolytic anaemia สามารถเกิดขึ้นได้จากกรที่ได้รับ IVIg เนื่องจากทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของภาวะ RBC sequestration กระบวนการผลิตของพรีเวินประกอบด้วยขั้นตอน Immunoaffinity chromatography (IAC) ที่ลดแอนติบอดีโดยเฉพาะกลุ่มเลือด A และ B (isoagglutinin A และ B) ข้อมูลทางคลินิกของพรีเวินที่ผลิตด้วยขั้นตอน IAC แสดงให้เห็นถึงการลดการเกิดภาวะเลือดจางจากเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย (Haemolytic anaemia) อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

การเกิดเม็ดเลือดแดงแตกอันเนื่องมาจากความผิดปกติของไต/ไตวาย (haemolysis-related renal dysfunction/renal failure) หรือภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation)

ในผู้ป่วยบางรายสามารถเป็นสาเหตุนำไปสู่การตายได้

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาไปสู่ภาวะ haemolysis: การให้ยาในขนาดสูง

ไม่ว่าจะเป็นการให้แบบครั้งเดียวหรือแบ่งให้แบบหลายวัน; หมู่เลือด A, B และ AB (ไม่ใช่หมู่เลือด O)

และอยู่ในสถานะที่มีการอักเสบ เนื่องจากเหตุการณ์เหล่านี้ได้รับการรายงานบ่อยครั้งในผู้ป่วยที่มีหมู่เลือด A, B หรือ AB (ไม่ใช่หมู่เลือด O) ดังนั้นการได้รับยาในขนาดสูงในข้อบ่งชี้ที่ไม่ใช่ PID จึงควรมีการเพิ่มการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

ภาวะ Haemolysis มีรายงานการเกิดค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อการรักษาแบบทดแทน (replacement therapy)

ในโรค PID

ผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg

ควรได้รับการเฝ้าติดตามซึ่งหากอาการและสัญญาณทางคลินิกของภาวะเกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังการให้ IVIg

ทางหลอดเลือดดำ แพทย์ผู้ทำการรักษาควรพิจารณาหยุดการให้ IVIg (สามารถดูได้ในส่วนของ “อาการไม่พึงประสงค์”)

### เยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดไม่ติดเชื้อ (Aseptic meningitis syndrome (AMS))

ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดไม่ติดเชื้อ (Aseptic meningitis syndrome)

มีการรายงานว่าสามารถเกิดขึ้นได้และมีความสัมพันธ์กับการให้ IVIg การหยุดให้ IVIg ส่งผลให้เกิดการกลับมาเป็นซ้ำ (remission) ของภาวะ AMS ภายในระยะเวลาหลายวัน โดยไม่มีอาการหรือร่องรอยเดิม (without sequelae)

โดยปกติภาวะดังกล่าวมักเกิดขึ้นภายในเวลาหลายชั่วโมงถึง 2 วันภายหลังจากการรักษาด้วย IVIg เมื่อมีการตรวจน้ำไขสันเพื่อการวินิจฉัยโรคสมองอักเสบหลังมักพบผลบวกของภาวะ pleocytosis ไปจนถึงการตรวจพบเซลล์จำนวนหลายพันเซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ในกลุ่มแกรนูโลไซต์) และมีการเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีนในขนาดหลายร้อยมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภาวะ AMS อาจเกิดขึ้นได้บ่อยและมีความสัมพันธ์กับการให้ IVIg ในขนาดสูง (2 กรัม/กิโลกรัม)

#### ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (Thromboembolism)

พบหลักฐานทางคลินิกถึงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ IVIg และการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (thromboembolic events) ตัวอย่างเช่น ภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ภาวะเส้นเลือดในสมองตีบ (รวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)) โรคลิ่มเลือดอุดกั้นในปอด (pulmonary embolism)

และโรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (deep vein thrombosis)

ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของความหนืดของเลือดเนื่องมาจากการได้รับของอิมมูโนโกลบูลินเพิ่มเข้ามาอย่างม

ากให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้ ดังนั้นควรระมัดระวังการในการส่งจ่ายและการบริหาร

IVIg ในผู้ป่วยอ้วนและผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด (thrombotic events)

(เช่นผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคเหล่านี้ในขั้นรุนแรงได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน

มีประวัติของโรคทางหลอดเลือดหรือลิ่มเลือดอุดตัน

หรือผู้ป่วยที่ป่วยที่มีภาวะที่เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (inherited thrombophilic disorders)

ผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการเคลื่อนไหวเป็นเวลานาน ของเหลวในร่างกายพร่องหรือปริมาตรเลือดน้อยอย่างรุนแรง (severe hypovolaemia) หรือ โรคอื่นๆที่ทำให้ความหนืดของเลือดเพิ่มขึ้น)

ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาเกี่ยวกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic reactions) การให้

IVIg ควรพิจารณาให้อัตราเร็วที่ต่ำที่สุดและขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่สามารถปฏิบัติได้โดยขึ้นกับการประเมินทางคลินิก

#### ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute renal failure)

มีการรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IVIg

ซึ่งปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่ที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ การมีภาวะไตบกพร่องอยู่ก่อนแล้วเบาหวาน

ของเหลวในร่างกายพร่อง หรือปริมาตรเลือดน้อย (hypovolaemia)

น้ำหนักตัวเกินมีการใช้ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตหรืออายุมากกว่า 65 ปี

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) ควรมีการพิจารณาในการหยุดให้ IVIg

ในขณะที่เดียวกันมีการรายงานการเกิดภาวะการฉีกเสียหายที่การทำงานของไต (renal dysfunction) และไตวายเฉียบพลัน

(acute renal failure) ว่ามีความสัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ IVIg หลายชนิดที่มีส่วนประกอบของสารช่วยที่หลากหลายได้แก่

น้ำตาลซูโครส กลูโคส และมอลโตส พบว่าผลิตภัณฑ์ที่มีน้ำตาลซูโครสเป็นสารช่วยเพิ่มความคงตัว (stabiliser)

มีส่วนก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของสัดส่วน (disproportionate share) ของจำนวนโดยรวม (total number)

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงควรพิจารณาเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ IVIg

ชนิดที่ไม่มีน้ำตาลซูโครสเป็นส่วนประกอบซึ่งพริวิเจนก็เป็นอีกหนึ่งผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีน้ำตาลซูโครส

มอลโตสหรือกลูโคสเป็นส่วนประกอบ

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ควรพิจารณาให้ IVIG ในอัตราเร็วที่ต่ำที่สุดและขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถปฏิบัติได้ โดยขึ้นกับการประเมินทางคลินิก

### **การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเลือดที่ปอดเฉียบพลัน (TRALI)**

อาการปอดบวมที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจอาจเกิดขึ้นได้น้อย จากการรักษาด้วย IVIG TRALI ระบุได้โดยอาการทางระบบหายใจที่รุนแรง ปอดบวม ภาวะขาดออกซิเจน การทำงานของหัวใจห้องล่างขวา และไข้ อาการดังกล่าวจะปรากฏภายใน 1 ถึง 6 ชั่วโมง หลังการรักษา ติดตามการแสดงอาการของปอดในผู้ป่วย TRALI อาจรักษาโดยการให้ออกซิเจนโดยเครื่องช่วยหายใจที่เหมาะสม

### **ความปลอดภัยของเชื้อก่อโรค**

พริวิเจนผลิตจาก human plasma

มีกระบวนการปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่เกิดจากการใช้ยา โดยเตรียมจากเลือดของมนุษย์หรือพลาสมาที่ผ่านการคัดเลือกว่าปลอดแล้ว (donors) มีการตรวจคัดกรองในผู้บริจาคเลือดแต่ละคนและ plasma pools

เพื่อหาตัวบ่งชี้ที่เฉพาะสำหรับการติดเชื้อ (specific markers)

รวมถึงการนำกระบวนการทำให้เชื้อไวรัสอ่อนแรงหรือการกำจัดไวรัสเข้ามาเพิ่มให้กระบวนการผลิตมีประสิทธิภาพอีกด้วย (ดูเพิ่มเติมได้ในส่วน “คุณสมบัติ/ผลของยา”) แต่ถึงอย่างไรก็ตามเมื่อมีการบริหารยาหรือผลิตภัณฑ์ที่ทำจาก human blood

หรือพลาสมามีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการถ่ายทอดเชื้อ โดยที่ไม่สามารถกำจัดได้ทั้งหมดซึ่งรวมไปถึงไวรัสและเชื้อก่อโรคอื่น ๆ

โดยมาตรการป้องกันดังกล่าวได้รับการพิจารณาแล้วว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อไวรัสในกลุ่ม enveloped viruses เช่น human immunodeficiency (HIV), hepatitis B virus (HBV) และ hepatitis C virus (HCV) และเชื้อกลุ่มที่เป็น non-enveloped viruses เช่น hepatitis A virus (HAV) และ parvovirus B19

มีข้อมูลจากประสบการณ์การใช้ในทางคลินิกที่ทำให้มั่นใจได้ว่ามีโอกาสน้อยในการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบชนิดเอหรือ parvovirus B19

ที่มาจากการใช้โมโนโคลนอลและสามารถอนุมานได้ว่าส่วนประกอบของแอนติบอดีนั้นมีส่วนสำคัญต่อความปลอดภัยจากเชื้อไวรัส

ในการบริหารยาพริวิเจนให้กับผู้ป่วยทุกครั้ง

ถือเป็นคำแนะนำที่จะต้องมีการบันทึกชื่อและหมายเลขรุ่นของการผลิตของยาที่ใช้ เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยและรุ่นของผลิตภัณฑ์ที่ใช้

### **ปริมาณโซเดียม**

พริวิเจน ปราศจากโซเดียม (มีปริมาณโซเดียมต่ำกว่า 1 มิลลิโมล/ลิตร)

### **ข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก**

ถึงแม้ยังมีข้อมูลการใช้ที่จำกัด ข้อมูลเกี่ยวกับคำเตือนในการใช้ยา  
ข้อควรระวังและปัจจัยเสี่ยงที่ใช้ในผู้ใหญ่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยเด็กได้เช่นเดียวกัน

### **อันตรกิริยากับยาอื่น (Interactions)**

#### **วัคซีนชนิดเชื้อเป็น**

หลังจากให้การรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลิน ประสิทธิภาพของ live attenuated vaccines ได้แก่วัคซีนป้องกันหัด หัดเยอรมัน  
คางทูม และวัคซีนสุกใสอาจลดลงเป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์จนถึง 3 เดือน ช่วงเวลา 3  
เดือนควรผ่านไปก่อนที่จะมีการให้วัคซีนชนิด live attenuated vaccines  
ในรายที่ใช้วัคซีนป้องกันโรคหัดประสิทธิภาพของวัคซีนอาจลดลงเป็นระยะเวลานานจนถึงหนึ่งปีดังนั้นในผู้ป่วยที่รับวัคซีน  
ป้องกันโรคหัดควรมีการตรวจระดับแอนติบอดีก่อนใช้ทุกครั้ง

#### **ผู้ป่วยเด็ก**

ถึงแม้ว่าจะมีข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างจำกัด  
แต่สามารถคาดการณ์ได้ว่าข้อมูลด้านการเกิดอันตรกิริยาในผู้ใหญ่อาจเกิดในลักษณะเช่นเดียวกันกับในผู้ป่วยเด็ก

#### **หญิงตั้งครรภ์ ให้นมบุตร และหญิงที่มีภาวะเจริญพันธุ์**

##### **หญิงตั้งครรภ์**

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาของพรีวิเจนชนิดที่เป็น Controlled clinical data ในการใช้ในหญิงตั้งครรภ์  
ดังนั้นจึงควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า IVIg  
สามารถผ่านทางรกได้และมีโอกาสเพิ่มมากยิ่งขึ้นในไตรมาสที่สาม

ข้อมูลในด้านประสบการณ์การใช้ของอิมมูโนโกลบูลินในเชิงคลินิก (Extensive clinical experience)  
ไม่พบข้อมูลที่ก่อให้เกิดอันตรายในช่วงของการตั้งครรภ์หรือในฟetusและการใช้ในเด็กแรกคลอด (newborn)  
ก็เป็นที่ยกคําหวังว่าจะให้ผลเช่นเดียวกัน

มีข้อมูลในเชิงการทดลองของสารช่วยแอลโพรลีน (L-proline) ที่ทำในสัตว์ทดลองไม่พบการเกิดพิษต่อการตั้งครรภ์  
เอ็มบริโอ หรือพัฒนาการของฟetusทั้งในทางตรงและทางอ้อม

##### **หญิงให้นมบุตร**

อิมมูโนโกลบูลินสามารถถูกขับออกสู่น้ำนมและอาจช่วยป้องกันทารกแรกคลอด (neonate)  
จากเชื้อก่อโรคซึ่งสามารถผ่านเข้าทางเยื่อเมือกได้

##### **หญิงที่มีภาวะเจริญพันธุ์**

ประสบการณ์การใช้อิมมูโนโกลบูลินในทางคลินิกไม่ก่อให้เกิดผลที่เป็นอันตรายต่อการมีบุตรหรือภาวะการเจริญพันธุ์

## ผลต่อการจับไข้และการทำงานกับเครื่องจักร

ความสามารถในการจับไข้ยานพาหนะหรือการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรอาจลดลงจากอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่เกี่ยวข้องกับพริวิเจน

ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างที่ได้รับยานี้ควรถอนกระแทงอาการดังกล่าวหายไปก่อนกลับไปจับไข้ยานพาหนะหรือการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร

## อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์อย่างเช่น หนาวสั่น ปวดศีรษะ มึนงง มีไข้ อาเจียน ปฏิกิริยาเกี่ยวกับการแพ้ คลื่นไส้ ปวดข้อ ความดันโลหิตต่ำ ปวดหลังในระดับปานกลางอาจเกิดขึ้นได้บ้างเป็นครั้งคราวซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการบริหารยาประเภท human immunoglobulin

human immunoglobulin มีโอกาสทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ (hypersensitivity reactions)

ความดันโลหิตตกอย่างฉับพลันการช็อคเหตุจากชนิดอะนาไฟแล็กติก (isolated cases, anaphylactic shock)

ถึงแม้ว่าจะไม่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้จากการให้ยาในครั้งที่ผ่านมาก็ตามแต่เหตุการณ์เหล่านี้มีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นได้น้อยมาก

พบการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดไม่ติดเชื้อ (aseptic meningitis)

และการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังแบบชั่วคราว (transient cutaneous reactions) ซึ่งมีโอกาสเกิดได้น้อย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ human normal immunoglobulin

พบการกลับมาเป็นซ้ำของปฏิกิริยา haemolytic reactions ในผู้ป่วยที่มีหมู่เลือดกลุ่ม A, B, และ AB (ไม่ใช่หมู่เลือด O)

ที่ได้รับได้ยารักษาเพื่อปรับระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory treatment) มีโอกาสน้อยที่พบภาวะ haemolytic anaemia ที่จำเป็นต้องมีการถ่ายเลือดหลังจากการใช้ IVIg ในขนาดสูง (สามารถดูได้ในส่วน “คำเตือนและข้อควรระวัง”)

อาจมีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด และหรืออาจพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้

อาจพบภาวะเหล่านี้แต่มีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นได้น้อยมากได้แก่ ปอดบวมจากภาวะการให้ยา และ ปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolic reactions) เช่นภาวะหัวใจขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมอง โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) และ โรคลิ่มเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (deep vein thrombosis)

## รายการอาการไม่พึงประสงค์

มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้พริวิเจน 7 การศึกษา มีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ PID, ในผู้ป่วย ITP และในผู้ป่วย CIDP ตามลำดับจากการศึกษาในผู้ป่วย PID แบบ pivotal study มีผู้ป่วยจำนวน 80 คนที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาและได้รับการรักษาด้วยพริวิเจน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 72 คนที่อยู่ตลอดทั้ง 12 เดือนของการศึกษา ส่วนในการศึกษาในผู้ป่วย PID แบบ extension มีผู้ป่วยจำนวน 55 คนถูกคัดเลือกเข้าและทำการรักษาด้วยพริวิเจน อีกการศึกษาทำในผู้ป่วย PID ในญี่ปุ่น 11 คน ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย ITP 2 การศึกษาแต่ละการศึกษาทำในผู้ป่วย 57 คน และมี 2 การศึกษาของ CIDP ทำการศึกษาในผู้ป่วย 28 คน และ 207 คน ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่จากการศึกษาทางคลินิกทั้ง 7 การศึกษาอยู่ในความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง

ตารางข้างล่างนี้แสดงให้เห็นถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยรวมจากทั้ง 7 การศึกษา โดยจัดเป็นหมวดหมู่ต่างๆ ได้แก่ MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term Level (PT) ) และความถี่

สำหรับความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Frequencies per infusion)

สามารถประเมินได้จากการแบ่งกลุ่มตามข้อตกลงดังนี้: พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ), พบบ่อย ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ ),

มีโอกาสพบน้อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $<1/100$ )

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังยาออกสู่ตลาด : ไม่ปรากฏความถี่ในการรายงาน

ซึ่งแต่ละกลุ่มของความถี่รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ชนิดต่างๆ ได้แสดงในตาราง โดยเรียงลำดับตามความถี่จากมากไปน้อย

MedDRA System Organ Class	Adverse Reaction MedDRA Preferred Term	ความถี่ของการเกิด ADR
การติดเชื้อ	เชื้อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่ติดเชื้อ	มีโอกาสพบน้อย
กลุ่มอาการทางระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง	ภาวะโลหิตจาง, ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย* (haemolytic anaemia), ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	พบบ่อย
	anisocytosis (รวมถึงเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก), เก็ดเลือดต่ำ	มีโอกาสพบน้อย
	ลดประมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล	ไม่ทราบ
ระบบภูมิคุ้มกัน	ภาวะภูมิไวเกิน	พบบ่อย
	ภาวะช็อค	ไม่ทราบ
กลุ่มอาการทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ (รวมถึงปวดศีรษะจากไซนัส, ไมเกรน, head discomfort, ปวดศีรษะจากความเครียด)	พบบ่อยมาก
	มึนงง (รวมถึงเวียนศีรษะ)	พบบ่อย
	ง่วงนอน สั้น	มีโอกาสพบน้อย
กลุ่มอาการทางหัวใจ	ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว	มีโอกาสพบน้อย
กลุ่มอาการทางหลอดเลือด	ภาวะความดันโลหิตสูง หน้าแดง (รวมถึง hot flush, hyperaemia) ความดันโลหิตต่ำ	พบบ่อย
	ภาวะลิ้มเลือดอุดตัน, หลอดเลือดอักเสบ (รวมถึง peripheral vascular disorder)	มีโอกาสพบน้อย
	ภาวะบาดเจ็บที่ปอดเฉียบพลัน	ไม่ทราบ

กลุ่มอาการทางระบบหายใจและทรวงอก	Dyspnoea (รวมถึงอาการเจ็บทรวงอก, oropharyngeal blistering, painful respiration, throat tightness, chest discomfort)	พบบ่อย
กลุ่มอาการทางระบบทางเดินอาหาร	คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดท้อง	พบบ่อย
กลุ่มอาการทางตับและท่อน้ำดี	ภาวะมีบิลิรูบินในเลือดสูง	พบบ่อย
กลุ่มอาการทางผิวหนัง	ภาวะผิวหนังผิดปกติ (รวมถึง ผื่น, ผื่นคัน, ผื่นลมพิษ, maculopapular rash, ผื่นแดง, ผิวหนังหลุดลอก)	พบบ่อย
กลุ่มอาการทางกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	Myalgia, muscle spasms, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal pain	พบบ่อย
กลุ่มอาการทางไตและระบบทางเดินปัสสาวะ	ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ การเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด	มีโอกาพบน้อย
	ภาวะไตวายเฉียบพลัน	ไม่ทราบ
กลุ่มอาการทั่วไปและปฏิกิริยาในตำแหน่งที่มีการให้ยา	ปวด (รวมถึง ปวดหลัง, pain in extremity, arthralgia, ปวดคอ, ปวดหน้า), pyrexia (รวมถึง อาการสั้น), influenza like illness (including nasopharyngitis, pharyngolaryngeal pain, oropharyngeal blistering, throat tightness)	พบบ่อยมาก
	อ่อนเพลีย, asthenia (รวมถึงกล้ามเนื้ออ่อนแรง)	พบบ่อย
	ปวดบริเวณที่ฉีด (รวมถึงความรู้สึกไม่สบายบริเวณที่ฉีด)	มีโอกาพบน้อย
ผลตรวจที่ทางห้องปฏิบัติการที่พบ	Haemoglobin ลดลง (รวมถึงจำนวนเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง, haematocrit ลดลง), Coombs` direct test positive, alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น, alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น, aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น, blood lactate dehydrogenase เพิ่มขึ้น	พบบ่อย

\* ข้อมูลความถี่ได้จากการศึกษาที่จบก่อนที่จะนำขึ้นตอน IAC มาใช้ในกระบวนการผลิตพริเวจิน การศึกษาความปลอดภัยของยาพริเวจินหลังอนุมัติ หัวข้อพริเวจินและ Haemolytic anemia ในเด็กและวัยรุ่น และข้อมูลความปลอดภัยการใช้ยาพริเวจินในผู้ป่วยเด็กที่เป็น CIPD การศึกษาใช้การสังเกตข้อมูลจากโรงพยาบาลในประเทศอเมริกา ประเมินการใช้ยาพริเวจินที่ผ่านขึ้นตอน IAC จำนวน 7,759 คนพบมีภาวะ Haemolytic anemia 4 คน เปรียบเทียบกับ การใช้ยาพริเวจินที่ไม่ผ่านขึ้นตอน IAC จำนวน 9,439

คนพบมีภาวะ Haemolytic anemia 47 คน คิดเป็นอัตราการเกิด Haemolytic anemia ลดลง 89% ซึ่งคำนวณจาก incident rate ration 0.11 ซึ่งปรับค่าตามประเภทผู้ป่วย (ผู้ป่วยใน/ผู้ป่วยนอก), อายุ, เพศ, ขนาดยาที่ใช้ และข้อบ่งใช้ ซึ่งการลดลงดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ (one-sided p-value < 0.01)

### ข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก

ในการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้พรีเวเจนในผู้ป่วยเด็กในแง่ของความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่มีความแตกต่างระหว่างการใช้ในเด็กและผู้ใหญ่ ข้อมูลการรายงานหลังจากที่ขายออกสู่ท้องตลาดแล้วพบว่าสัดส่วนของการเกิดภาวะ haemolysis เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าภาวะดังกล่าวสามารถพบในเด็กในสัดส่วนที่สูงกว่าในผู้ใหญ่เล็กน้อย โปรดอ่านข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับคำแนะนำในเรื่องการเฝ้าสังเกตอาการและปัจจัยเสี่ยงได้ที่หัวข้อ "คำเตือนและข้อควรระวัง"

### **การรายงานอาการไม่พึงประสงค์**

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์หลังจากผลิตภัณฑ์ได้รับอนุญาตเป็นสิ่งสำคัญ เฝ้าระวังโดยประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ในการใช้ยา รายงานอาการไม่พึงประสงค์ถูกรวบรวมโดยบุคลากรทางการแพทย์

### **การได้รับยาเกินขนาด**

การใช้ยาเกินขนาดสามารถนำไปสู่ภาวะปริมาตรของเหลวหรือเลือดในร่างกายมากเกินไป (fluid volume overload) และมีความหนักแน่นมากกว่าปกติโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง รวมถึงผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของหัวใจและไตบกพร่อง

### **คุณสมบัติ/ผลของยา**

#### **กลไกการออกฤทธิ์/ เภสัชพลศาสตร์**

พรีเวเจนเตรียมมาจากพลาสมาของผู้บริจาคมากกว่าหรือเท่ากับ 1000 คน กระบวนการในการผลิตของพรีเวเจนมีขั้นตอนต่างๆ ดังนี้:

กระบวนการตกตะกอนด้วยเอธานอลเพื่อให้เกิดการแยกส่วนของโปรตีนแต่ละชนิดของ IgG ในพลาสมา ตามด้วยการแยกส่วนของโปรตีนแต่ละชนิดด้วย octanoic acid และการปรับที่ pH 4 (incubation)

ขั้นตอนต่อมาคือกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ซึ่งประกอบด้วยการกรองชนิดความลึก (depth filtration) โครมาโทกราฟี, immunoaffinity chromatography ลดแอนติบอดี โดยเฉพาะกลุ่มเลือด A และ B (isoagglutinin A และ B) และกระบวนการกรองที่สามารถกำจัดอนุภาคที่มีขนาด 20 นาโนเมตร

พรีเวเจนประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) ที่มีอยู่ในคนปกติทั่วไปและมีขอบเขตในการออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อต่างๆ ในการรักษาแบบทดแทน ขนาดพรีเวเจนที่เพียงพออาจทำให้ระดับของอิมมูโนโกลบูลินจีต่ำกว่าช่วงปกติ และช่วยต่อต้านการติดเชื้อ การกระจายตัวของ IgG subclasses ในพรีเวเจนสอดคล้องกับการกระจายตัวของ IgG subclass ในพลาสมาของประชากรในแต่ละพื้นที่ (native human plasma)

โดยหน้าที่การทำงานของทั้งบริเวณ Fc และ Fab ของโมเลกุลของ IgG นั้นถูกสงวนไว้ (preserved) ความสามารถของตำแหน่งในการจับกับแอนติเจนได้แสดงให้เห็นแล้วจากกระบวนการทางชีวและชีวเคมี

ในด้านหน้าที่การทำงานของบริเวณ Fc ได้รับการทดสอบแล้วด้วยกระบวนการกระตุ้นการทำงานของระบบ complement (complement activation) และกระบวนการกระตุ้นการทำงานของลิวโคไซต์โดยผ่าน Fc receptor (Fc receptor-mediated leukocyte activation) กระบวนการยับยั้งการเกิดกระตุ้นการทำงานของระบบ complement โดยอาศัย immune complex (immune complex-induced complement activation) (“การกำจัด”, ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบของ IVIGs) นั้นยังคงถูกสแกนไว้ในยาพริเวจินพริเวจิน ไม่ก่อให้เกิดกระบวนการทำลายสิ่งแปลกปลอมแบบไม่จำเพาะของ complement (non-specific activation of the complement system) หรือ prekallikrein

กลไกการออกฤทธิ์นอกเหนือจากการให้ในข้อบ่งใช้การรักษาแบบทดแทน (replacement therapy)

นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด รวมถึงฤทธิ์ในการปรับสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันด้วย (immunomodulatory effects)

### **ประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical Efficacy)**

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของพริเวจินได้มีการตรวจสอบแล้วในการศึกษาแบบ prospective, open, single-arm, multicentre ทั้งสิ้น 7 การศึกษาซึ่งดำเนินการในยุโรป (ITP, PID และ CIDP studies) ญี่ปุ่น (PID และ CIPD studies) และสหรัฐอเมริกา (PID และ CIDP study)

นอกจากนี้ยังได้มีการเก็บข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อในการศึกษาแบบ prospective, open, single-arm, multicentre extension study ในผู้ป่วย PID ดำเนินการศึกษาในสหรัฐอเมริกา

#### PID

ในการศึกษาแบบ pivotal study ผู้ป่วยจำนวน 80 คนอายุระหว่าง 3 ถึง 69 ปีที่ป่วยด้วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (PID) ได้รับพริเวจิน โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยาเฉลี่ย (median dose) 200-888 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุกๆ 3 ถึง 4 สัปดาห์มากที่สุดถึงหนึ่งปีในช่วงเวลานี้มีระดับต่ำสุดของระดับ IgG (trough) คงที่ตลอดการทดลอง ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นอยู่ในช่วง 8.84 กรัมต่อลิตร ถึง 10.27 กรัมต่อลิตร อุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแบบรุนแรงชนิดเฉียบพลัน (aSBI) คือ 0.08 ต่อผู้ป่วยต่อปี (ค่าสูงสุดของช่วงความเชื่อมั่นที่ 97.5% เท่ากับ 0.182)

จากข้อมูลในการศึกษาแบบ pivotal study มีผู้ป่วยในการศึกษา PID extension study จำนวน 55 คนที่ได้รับพริเวจิน (ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 45 คนที่ได้รับการรักษาแล้วใน pivotal study และอีก 10 คนเป็นผู้ป่วยใหม่ที่ถูกดึงเข้ามาในการศึกษา) ผลจากการศึกษาแบบ pivotal study ช่วยยืนยันถึงค่าเฉลี่ยของระดับต่ำสุดของ IgG (average IgG trough levels) (9.31 g/l to 11.15 g/l และอัตราของการเกิด aSBI (0.018 ต่อผู้ป่วยหนึ่งคนต่อหนึ่งปีโดยมีค่าสูงสุดของช่วงความเชื่อมั่นที่ 97.5 % เท่ากับ 0.098)

#### ITP

ผู้ป่วยจำนวน 57 คนอายุระหว่าง 15 ถึง 69 ปีซึ่งป่วยด้วยโรค ITP ชนิดเรื้อรังเข้าร่วมในการศึกษา ITP study โดยที่ระดับเกล็ดเลือด (platelet count) เมื่อเริ่มเข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ  $20 \times 10^9$  ต่อลิตร ภายหลังจากการให้ยาพริเวจินในขนาด 1 กรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลาติดต่อกันสองวันระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นถึงอย่างน้อย  $50 \times 10^9$  ต่อลิตรภายใน 7 วันของการให้ยาครั้งแรกใน 80.7% ของผู้ป่วยทั้งหมด ในผู้ป่วย 43%

นี้การเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นก่อนการให้ยาในครั้งที่สองเพียงหนึ่งวัน

ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ระดับเกล็ดเลือดจะถึงระดับที่ต้องการใช้เวลา 2.5 วัน

ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาระดับเกล็ดเลือดจะถึงระดับ  $\geq 50 \times 10^9$  ต่อลิตรเป็นเวลาเฉลี่ย 15.4 วัน

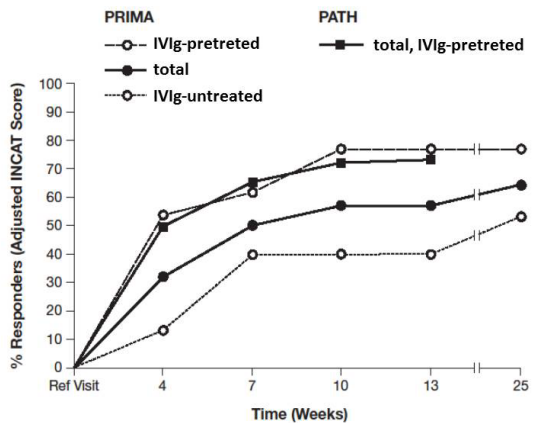
การศึกษาที่ 2 ของผู้ป่วย ITP อายุระหว่าง 18-65 ปี จำนวน 42 คน (74%) เก็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย  $50 \times 10^9$  ต่อลิตรภายใน 6 วัน หลังจากได้รับยาครั้งแรก ซึ่งดีขึ้นภายในระยะเวลาที่คาดไว้ และมีอัตราการตอบสนองเหมือน IVIG อื่นๆ ในข้อบ่งชี้ (70%) การให้ยาครั้งที่ 2 พบเก็ดเลือดเพิ่มขึ้น  $\geq 50 \times 10^9$  ต่อลิตร หลังจากให้ยาครั้งแรกจะพบประโยชน์ที่มากขึ้น ทั้งเก็ดเลือดเพิ่มขึ้น และคงอยู่ในระยะยาว เทียบกับการให้ยาเพียงครั้งเดียว ในผู้ป่วยที่มีเก็ดเลือดน้อยกว่า  $50 \times 10^9$  ต่อลิตร ในวันที่ 3 หลังจากให้ยาครั้งที่สอง ค่าเฉลี่ยเก็ดเลือดต่ำที่สุดที่พบคือ  $8 \times 10^9$  ต่อลิตร ในกลุ่มนี้พบเพียง 30% ของผู้ป่วยที่เก็ดเลือดมีการตอบสนองหลังจากให้ยาครั้งที่ 2 เก็ดเลือดจะเพิ่มขึ้นได้ยากในการให้ยาเพียงครั้งเดียว

### CIDP

ในการศึกษา CIDP ครั้งแรก แบบ prospective multicenter open label trial PRIMA (Privigen impact on mobility and autonomy study) ผู้ป่วย 28 คน ซึ่งป่วยด้วยโรค CIDP (ผู้ป่วย 13 คน ได้รับและ 15 คนที่ไม่ได้รับ IVIg pre-treatment) ได้รับการรักษาด้วยขนาดยา (loading dose) 2 กรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา 2-5 วันตามด้วยการให้ยาแบบ maintenance doses จำนวน 6 ครั้ง ที่ขนาด 1 กรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา 1-2 วัน ทุกๆ 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาก่อนหน้านี้ได้ถูกถอนออกจากการรักษาด้วย IVIg ก่อนที่จะได้รับพริวิเจนจนกระทั่งได้รับการยืนยันว่าเกิดอาการที่เลวร้ายลงในทางคลินิก (deterioration of clinical symptoms) โดยใช้เกณฑ์ของ INCAT scale (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) ใน INCAT scale แบบที่มีการปรับค่า 10 คะแนน สามารถพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิก อย่างน้อย 1 คะแนน จากระดับพื้นฐาน โดยพบได้ในสัปดาห์ที่ 25 ของการรักษาในผู้ป่วย 17 / 28 คน (60.7%, 95% ที่ con ช่วงความเชื่อมั่น 42.41, 76.4) ผู้ป่วยอีก 9 คนตอบสนองต่อการรักษาหลังจากระยะแรกของการรักษา (the initial induction) และอีก 16 คนพบการตอบสนองในสัปดาห์ที่ 10

ในการศึกษาทางคลินิกครั้งที่สองแบบ perspective, multicenter randomized, placebo-controlled PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra] ผู้ป่วย 207 คน ซึ่งป่วยด้วยโรค CIDP ได้รับการรักษาด้วยพริวิเจนในขั้น prerandomization phase ของการศึกษา ผู้ป่วยทุกคนได้รับ IVIg pretreatment อย่างน้อย 8 สัปดาห์ และ IVIg-dependence ได้รับการยืนยันโดยการเสื่อมสภาพที่เห็นชัดในทางคลินิกในช่วงของการถอน IVIg จนถึง 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับได้รับการรักษาด้วยขนาดยา (loading dose) 2 กรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วยการให้ยาแบบ maintenance doses จำนวน 4 ครั้ง ที่ขนาด 1 กรัมต่อกิโลกรัม ทุกๆ 3 สัปดาห์จนครบ 13 สัปดาห์ การติดตามการเสื่อมสภาพทางคลินิกตลอดช่วงของการถอน IVIg โดยเกณฑ์อย่างแรกในการพัฒนาของโรค CIDP ถูกกำหนดโดยการเพิ่มขึ้นของคะแนน INCAT แบบที่มีการปรับค่า  $\geq 1$  คะแนน วิธีการวัดเพิ่มเติมสำหรับการพัฒนาของโรค CIDP คือ คะแนน R-ODS เพิ่มขึ้น  $\geq 4$  คะแนน, แรงในการบีบมือเฉลี่ยเพิ่มขึ้น  $\geq 8$  kPa หรือคะแนนรวม MRC เพิ่มขึ้น  $\geq 3$  คะแนน ในภาพรวมผู้ป่วย 91% (จำนวน 188 คน) มีการพัฒนาของโรคอย่างน้อย 1 เกณฑ์ภายใน 13 สัปดาห์ สำหรับคะแนน INCAT แบบที่มีการปรับค่า อัตราของผู้ตอบสนองภายใน 13 สัปดาห์ คือ 72.9% (จำนวนผู้ป่วย 151 คนใน 207 คน) มีผู้ป่วย 149 คน ตอบสนองทันทีภายใน 10 สัปดาห์ และมีผู้ป่วย 43 คนใน 207 คนมีสถานะของโรค CIDP ดีขึ้น จากการประเมินด้วยคะแนน INCAT แบบที่มีการปรับค่าโดยเทียบกับสถานะของโรค CIDP ก่อนเข้าร่วมการศึกษา การเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองและค่าเฉลี่ยของคะแนน INCAT แบบที่มีการปรับค่าสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg pretreatment ของทั้งสองการศึกษา คือ PRIMA และ PATH แสดงดังรูปที่ 1 ด้านล่าง

### **รูปที่ 1** เปรอ์เซ็นต์ของผู้ตอบสนอง (คะแนน INCAT แบบที่มีการปรับค่า)



IVIg: intravenous immunoglobulin; Ref Visit: reference visit (ค่าเริ่มต้น)

การพัฒนาของโรคเฉลี่ยเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการรักษาเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น (reference visit) คือ 1.4 คะแนน ในการศึกษา PRIMA (1.8 คะแนนในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg pretreatment) และ 1.2 คะแนน ในการศึกษา PATH

ในการศึกษา PRIMA เปอร์เซ็นต์ของผู้ตอบสนองในภาพรวมของคะแนน MRC (กำหนดจากการเพิ่มขึ้นของคะแนน  $\geq 3$  คะแนน) คือ 85% (87% ในผู้ที่ไม่ได้รับ IVIg pretreatment และ 82% ในผู้ที่ได้รับ IVIg pretreatment) และ 57% ในการศึกษา PATH ค่ามัธยฐานของเวลาต่อคะแนนตอบสนองรวม MRC แรก คือ 6 สัปดาห์ (6 สัปดาห์ในผู้ที่ไม่ได้รับ IVIg pretreatment และ 3 สัปดาห์ในผู้ที่ได้รับ IVIg pretreatment) และ 9.3 สัปดาห์ในการศึกษา PATH คะแนนรวม MRC ใน PRIMA พัฒนาเป็น 6.9 คะแนน (7.7 คะแนนในผู้ที่ไม่ได้รับ IVIg pretreatment และ 6.1 คะแนนในผู้ที่ได้รับ IVIg pretreatment) และ 3.6 คะแนนใน PATH

แรงในการบีบมือข้างที่ถนัดพัฒนาเป็น 14.1 kPa (17.0 kPa ในผู้ที่ไม่ได้รับ IVIg pretreatment และ 10.8 kPa ในผู้ที่ได้รับ IVIg pretreatment) ในการศึกษา PRIMA ขณะที่การศึกษาใน PATH แรงในการบีบมือข้างที่ถนัดพัฒนาเป็น 12.2 kPa ส่วนผลของมือข้างที่ไม่ถนัดนั้นคล้ายกันในทั้งสองการศึกษา

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการศึกษา PRIMA และ PATH ของผู้ป่วย CIDP มีค่าใกล้เคียงกันโดยรวม

### ผู้ป่วยเด็ก

ไม่พบความแตกต่างทางด้านเภสัชพลศาสตร์ในการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก

### เภสัชจลนศาสตร์

พริวิเจนสามารถถึงระดับชีวประสิทธิผลอย่างทันทีและสมบูรณ์ในระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลังจากที่ได้ รับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ยามีการกระจายตัวอย่างรวดเร็วระหว่างพลาสมาและของเหลวนอกเซลล์ ยาสามารถถึงระดับสมดุลระหว่างพลาสมาและของเหลวนอกเซลล์ใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 3 ถึง 5 วัน

อิมมูโนโกลบูลินจีและสารประกอบเชิงซ้อนของอิมมูโนโกลบูลินจี นั้นสามารถถูกทำลายได้ในเซลล์ของระบบ reticuloendothelial โดยค่าครึ่งชีวิตอาจจะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของพริวิเจนถูกวัดในการศึกษาทางคลินิกทั้งสองการศึกษาในผู้ป่วย (ดูในหัวข้อ “คุณสมบัติ/ผลของยา”) ผู้ป่วย 25 คน (อายุ 13 ถึง 69 ปี) ในการศึกษาแบบ pivotal study และผู้ป่วย 13 คน (อายุ 9 ถึง 59 ปี) ในการศึกษาแบบ extension ของการศึกษานี้ได้เข้าร่วมในการประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (ดูตารางด้านล่าง)

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของพริวิเจนในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (primary immunodeficiency syndrome)

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์	Pivotal study (N=25)	Extension study (N=13)
	Median (range)	Median (range)
C <sub>max</sub> (peak level) in g/l	23.4 (10.4-34.6)	26.3 (20.9-32.9)
C <sub>min</sub> (trough level) in g/l	10.2 (5.8-14.7)	9.75 (5.72-18.01)
t <sub>1/2</sub> (half-life) in days	36.6 (20.6-96.6)	31.1 (14.6-43.6)

C<sub>max</sub>, maximum serum concentration; C<sub>min</sub>, trough (minimum level) serum concentration; t<sub>1/2</sub>, elimination half-life.

ในการศึกษาแบบ pivotal study ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของพริวิเจนในผู้ป่วย primary immunodeficiency patients เท่ากับ 36.6 วันและ 31.1 วันในการศึกษาแบบ extension

### ผู้ป่วยเด็ก

ไม่พบความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในการศึกษาผู้ป่วย PID ผู้ใหญ่และเด็ก  
ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์และข้อมูลความปลอดภัยในการศึกษาผู้ป่วย CIDP ในเด็ก

### Preclinical data

ข้อมูลความปลอดภัยของพริวิเจนในการศึกษาแบบ preclinical studies

หลายการศึกษาโดยเป็นข้อมูลอ้างอิงของสารช่วยในยา (excipient) แอล โพรลีน ซึ่ง แอล โพรลีน

เป็นกรดอะมิโนชนิดที่ไม่จำเป็นในร่างกาย การศึกษาในหนู โดยได้รับแอล โพรลีน ทุกวันในขนาด 1450 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ไม่พบหลักฐานการเกิดพิษต่อทารกในครรภ์ (teratogenicity) หรือ พิษต่อตัวอ่อน (embryotoxicity)

การศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อระบบพันธุกรรม (Genotoxicity) ของแอล โพรลีน

ไม่พบหลักฐานที่แสดงความผิดปกติทางพยาธิวิทยา

ในบางการศึกษาที่ได้รับสารตีพิมพ์แล้วที่เกี่ยวกับภาวะ โพรลีนในเลือดสูง

แสดงให้เห็นว่าการใช้แอล โพรลีนในขนาดสูงและเป็นระยะเวลานานมีผลกระทบต่อพัฒนาการของสมองในหนูที่มีอายุน้อย

ๆ

อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่มีการออกแบบให้ขนาดของยาสอดคล้องกับข้อบ่งใช้ของพริวิเจนไม่พบผลกระทบต่อพัฒนาการของสมองแต่อย่างใด การศึกษาขั้นต่อไปที่ศึกษาเรื่องความปลอดภัยและเภสัชวิทยาของแอล โพรลีน

ในหนูที่โตเต็มวัยและวัยรุ่นไม่มีรายงานถึงผลกระทบต่อกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางพฤติกรรมแต่อย่างใด

อิมมูโนโกลบูลินเป็นส่วนประกอบตามธรรมชาติในร่างกายมนุษย์  
ข้อมูลจากการตรวจสอบในสัตว์ทดลองของการเป็นพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรังและพิษต่อ embryo และ foetus  
ของอิมมูโนโกลบูลินนั้นยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างอิมมูโนโกลบูลินจาก  
heterogeneous species และการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ heterologous proteins  
ในการศึกษาถึงความทนได้ต่อยาในกระต่ายที่มีการให้พริวิเจนแบบเข้าทางหลอดเลือดดำ ฉีดแบบเข้าใกล้หลอดเลือดดำ  
(paravenously) ฉีดเข้าหลอดเลือดแดงและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าสามารถทนต่อยาได้ดี

### **ข้อมูลอื่นๆ**

#### **ความเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น**

ไม่ควรผสมยานี้กับยาอื่นหรือน้ำเกลือ (physiological saline) อย่างไรก็ตามสามารถเจือจางกับ 5% glucose solution ได้

#### **ผลต่อการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ**

หลังจากที่มีการให้อิมมูโนโกลบูลินแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นเองของแอนติบอดีหลายชนิดในเลือดของ  
ผู้ป่วย ซึ่งนำไปสู่การเกิดผลบวกคลวงในการตรวจทางโลหิตวิทยาหลายๆ ชนิดได้

การได้รับแอนติบอดีเข้ามาสู่ erythrocyte antigens เช่น A, B และ D

นำไปสู่ผลตรวจที่ผิดพลาดทางโลหิตวิทยาสำหรับการตรวจหา erythrocyte isoantibodies (เช่น Coombs' test)

การตรวจนับปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) และ การตรวจ haptoglobin

สำหรับการเกิดอันตรกิริยากับวัคซีนเชื้อเป็น (attenuated live vaccines) ,สามารถดูได้ในหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่น”.

#### **อายุของยาและคำแนะนำในการเก็บรักษา**

36 เดือน

พริวิเจนมีความคงตัวจนกระทั่งถึงวันหมดอายุของยาที่ระบุในฉลากของขวดยาและด้านนอกของกล่องหลังจากที่หมดอายุตาม  
ที่ระบุไว้ดังสัญลักษณ์ (EXP) ดังกล่าวแล้วไม่ควรใช้ยานี้อีกต่อไป

เก็บยานี้ที่อุณหภูมิ 2-25 องศาเซลเซียส ไม่ควรแช่แข็ง ไม่ควรใช้ถ้าพริวิเจนถูกแช่แข็ง และไม่ควรเขย่า

ควรเก็บยาให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

ควรเก็บขวดยาไว้ในกล่องบรรจุเพื่อให้พ้นจากแสง

#### **อายุของยาหลังจากเปิดใช้**

พริวิเจนควรใช้สำหรับครั้งเดียวเนื่องในสารละลายไม่มีสารกันเสีย เมื่อเปิดใช้แล้วจึงควรให้ยาในทันที

#### **คำแนะนำในการใช้**

พริวิเจนเป็นสารละลายสำหรับพร้อมใช้ ก่อนใช้อุณหภูมิของผลิตภัณฑ์ควรเป็นอุณหภูมิห้องหรืออุณหภูมิร่างกาย

ควรใช้อุปกรณ์สำหรับให้ยาทางหลอดเลือดดำ (vented infusion line) ร่วมกับตัวกรอง สำหรับการบริบาลยา พริวิเจน

ให้ทางบริเวณตรงกลางของจุกยาเสมอตั้งแต่มีระบุไว้แล้ว ในกรณีที่มีการทำสารละลายให้เจือจางควรใช้สารละลาย 5%

กลูโคส เพื่อให้ได้สารละลายของอิมมูโนโกลบูลินที่มีความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (5%) พริวิเจนในความเข้มข้น 100

มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (10%) ควรเจือจางในปริมาณที่เท่ากับ สารละลาย 5% กลูโคส  
ควรตรวจสอบให้มีการปฏิบัติตามเทคนิคปลอดเชื้อ (Aseptic technique) อย่างเคร่งครัดในระหว่างที่เจือจางพริวิเจน  
ไม่ควรผสมพริวิเจนกับน้ำเกลือ (physiological saline)  
แต่การใช้น้ำเกลือเพื่อชะล้างหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำนั้นสามารถทำได้  
สารละลายควรมีความใสหรือสีออกนํ้านมเล็กน้อย (opalescent) ไม่ควรใช้ยาหากสีของสารละลายมีลักษณะขุ่น (cloudy)  
หรือมีอนุภาคอื่นเจือปน  
สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่แล้วหรือขยะที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์นี้ควรมีการจัดให้สอดคล้องกับข้อกำหนดของแต่ละส  
ถานที่

#### **รูปแบบบรรจุภัณฑ์**

สารละลายในขวดยา (vials) :

- 2.5 กรัม / 25 มิลลิลิตร
- 5 กรัม / 50 มิลลิลิตร
- 10 กรัม / 100 มิลลิลิตร

#### **ผลิตโดย :**

CSL Behring AG  
เบอร์ลิน, สวิตเซอร์แลนด์

#### **นำเข้าโดย :**

บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

เลขทะเบียน : 1C 14/61 (B)

#### **วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

มีนาคม 2021

Note: Priviligen<sup>®</sup> is a registered trademark of CSL Behring AG in many countries.