

# VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xembify 200 mg/ml injektioneste, liuos, ihon alle

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)

Yksi millilitra sisältää:

Ihmisen normaalia immunoglobuliinia 200 mg  
(puhtaus: vähintään 98-prosenttisesti tyypin G immunoglobuliinia (IgG))

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää: 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää: 4 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 50 ml:n injektioampulli sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n jakautuminen alaluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1 ..... 62 %

IgG2 ..... 30 %

IgG3 ..... 4,3 %

IgG4 ..... 3,2 %

Valmiste sisältää IgA:ta enintään 160 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluvuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, ihon alle.

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos.

Xembify-valmisteen osmolaliteetti on noin 280–404 mOsm/kg, ja sen pH on 4,1–4,8.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraavissa käyttöaiheissa:

- Primaarinen immuunivajausoireyhtymä (PID) ja heikentynyt vasta-ainetuotanto (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot kroonista lymfaattista leukemiaa (CLL) sairastavilla potilailla, joiden kohdalla antibioottihoido on epäonnistunut tai vasta-aiheista.

- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot multipplia myeloomaa (MM) sairastavilla potilailla.
- Hypogammaglobulinemia ennen allogeenisten hematopoieettisten kantasolujen siirtoa (HSCT) tai sen jälkeen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

Annostus ja annosohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

### *Korvaushoito*

Valmiste annetaan ihon alle.

Korvaushoidossa annos voidaan joutua sovittamaan yksilöllisesti potilaan farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annosohjeet ovat viitteellisiä.

Annostuksella tulisi saavuttaa IgG-minimipitoisuus, joka on vähintään 5–6 g/l (ennen seuraavaa infuusiota mitattuna), ja joka pyritään pitämään seerumin iänmukaisella IgG-viitealueella. Kyllästysannos, joka on vähintään 0,2–0,5 g/painokilo (1–2,5 ml/kg), voi olla tarpeen. Se täytyy ehkä jakaa useammalle päivälle siten, että enimmäisvuorokausiannos on 0,1–0,15 g/painokilo.

Kun IgG-pitoisuudet ovat saavuttaneet vakaan tilan, ylläpitoannoksia annetaan tasaisin välein (noin kerran viikossa) siten, että kumulatiivinen kuukausittainen annos on noin 0,4–0,8 g/painokilo. Jokainen kerta-annos on ehkä pistettävä eri anatomiselle alueelle.

Minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava, jos potilaalla ilmenee infektio. Infektioiden vähentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä suurempiin minimipitoisuuksiin.

### *Iäkkäät*

Annos perustuu kehon painoon, ja sitä säädetään yllä mainittujen tilojen kliinisen hoitotuloksen mukaan, joten iäkkäiden potilaiden annos on sama kuin 18–65-vuotiaiden potilaiden.

Kliinisissä tutkimuksissa Xembify-valmistetta arvioitiin viidellä yli 65-vuotiaalla PID-potilaalla, eikä annosta tarvinnut erityisesti säätää seerumin IgG-tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi.

### *Pediatriiset potilaat*

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annostus on sama kuin aikuisilla, sillä annostus perustuu kussakin käyttöaiheessa kehon painoon, ja sitä säädetään korvaushoidon käyttöaiheissa kliinisen hoitotuloksen mukaan.

Xembify-valmistetta arvioitiin 43:lla 2–16-vuotiaalla pediatriisella PID-potilaalla, joista 28 oli enintään 12-vuotiaita. Annoksen sovittaminen erityisesti pediatriisille potilaille ei ollut tarpeen seerumin IgG-tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi.

### Antotapa

Vain ihon alle.

Hoidon kotona annettavilla ihonalaisilla infuusioilla aloittaa ja sitä seuraa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta potilaiden kotihoidon ohjaamisesta. Lääkkeenanto voidaan

käyttää immunoglobuliinien ihonalaiseen antoon soveltuvia infuusiopumppuja. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä täytyy ohjeistaa infuusiopumpun käytöstä, infuusiotekniikoista, hoitopäiväkirjan pitämisestä sekä vaikeiden haittavaikutusten tunnistamisesta ja siitä, mitä niiden ilmaantuessa tulee tehdä.

Xembify voidaan pistää vatsan, reiden, olkavarren ja lantion sivun alueelle. Suositeltu infuusion aloitusnopeus riippuu potilaan yksilöllisistä tarpeista. Infuusion antonopeus ja infuusion volyymi antokohtaa kohden riippuu potilaan sietokyvystä.

Aloitussopeudeksi suositellaan antonopeutta 10 ml/h/infuusiokohta. Jos se on hyvin siedetty (ks. kohta 4.4), antonopeutta voidaan lisätä vähintään 10 minuutin välein enintään tasolle 20 ml/h/infuusiokohta lapsipotilaille ja enintään 25 ml/h/infuusiokohta aikuisille kahden ensimmäisen infuusion aikana.

Jos potilas sietää kaksi infuusiota hyvin (ks. kohta 4.4), infuusionopeus voidaan vähitellen suurentaa tasolle 35 ml/h/infuusiokohta.

Samanaikaisesti voidaan käyttää useampaa kuin yhtä pumppua. Eri infuusiokohtiin infusoiduissa valmistemäärissä on vaihtelua. Vauvoilla ja lapsilla infuusiokohtaa voidaan vaihtaa 5–15 ml:n välein. Aikuisten kohdalla yli 30 ml:n annokset voidaan jakaa potilaan toiveiden mukaan. Infuusiokohtien enimmäismäärää ei ole rajoitettu. Infuusiokohtien on oltava vähintään 5 cm:n etäisyydellä toisistaan. Infuusiokohtia tulee vaihdella, ja luu-ulokkeita tulee välttää.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4). Xembify-valmistetta ei saa antaa verisuoneen eikä lihakseen.

Potilaat, joille on kehittynyt anafylaktinen tai vaikea systeeminen reaktio ihmisen immuunoglobuliinin annon yhteydessä.

Potilaat, joilla on IgA-puutos ja IgA-vasta-aineita ja anamneesissa yliherkkyys ihmisen immuunoglobuliinihoidolle.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Jos Xembify-valmistetta annetaan vahingossa verisuoneen, potilas voi joutua sokkiin.

Kohdassa 4.2 mainittua suositeltua infuusionopeutta on noudatettava huolellisesti. Potilaita on seurattava tiiviisti ja tarkkailtava huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusiojakson ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävää lääkettä vaihdettaessa tai kun edellisestä infuusiosta on pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää seuraavilla keinoilla:

- Valmiste infusoidaan aluksi hitaasti (enintään 25 ml/h/infuusiokohta).
- Potilasta seurataan huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät ole ennen saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia tai jotka ovat aiemmin käyttäneet jotain toista immunoglobuliinivalmistetta, sekä potilaita, joiden edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on tarkkailtava ensimmäisen infuusion ajan ja tunti ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusoireiden havaitsemiseksi.

Kaikkia muita potilaita on seurattava vähintään 20 minuutin ajan annon jälkeen.

Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, on antonopeutta joko pienennettävä tai infuusio lopetettava. Tarvittava hoito määräytyy haittavaikutuksen luonteen ja vaikeusasteen perusteella. Allergiset tai anafylaktiset reaktiot vaativat infuusion välitöntä keskeytystä. Sokkitilanteissa potilaalle annetaan tavanomaista lääketieteellistä hoitoa.

### Yliherkkyys

Todelliset allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita, ja heitä on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joilla on IgA-vasta-aineita ja joille hoito ihon alle annettavalla IgG-lääkkeellä on ainoa vaihtoehto, on seurattava tarkasti Xembify-hoidon aikana.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen laskun ja anafylaktisen reaktion jopa potilaille, jotka sietivät aiempaa hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

### Tromboembolia

Immunoglobuliinien käyttöön on liittynyt valtimoiden ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja, aivohalvauksia, syviä laskimotukoksia ja keuhkoembolioita. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen immunoglobuliinien käyttöä. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on tromboottisten tapahtumien riskitekijöitä (kuten estrogeenien käyttö, korkea ikä, hypertensio, diabetes mellitus tai aiempi verisuonisairaus tai tromboottisia episodeja, hankinnainen tai perinnöllinen trombofiliasairaus, pitkiä immobilisointijaksoja, vaikea hypovolemia, veren viskositeettiä lisäävä sairaus).

Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien ensioireista, kuten hengenahdistuksesta, raajan kivusta ja turvotuksesta, fokaalisista neurologisista häiriöistä ja rintakivusta, ja heitä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmenee.

### Aseptinen meningiittioireyhtymä (AMS)

Aseptista meningiittioireyhtymää on ilmoitettu ihon alle annetun immunoglobuliinihoidon yhteydessä. Oireet alkavat yleensä useiden tuntien tai 2 päivän sisällä hoidon antamisesta. AMS voi olla naisilla yleisempi kuin miehillä. AMS:lle tyypillisiä merkkejä ja oireita ovat: voimakas päänsärky, niskajäykkyys, uneliaisuus, kuume, valonarkuus, pahoinvointi ja oksentelu. Potilaille, joilla esiintyy AMS:n merkkejä ja oireita, on tehtävä perusteellinen neurologinen tutkimus (mukaan lukien aivoselkäydinnesteen tutkimus) meningiitin muiden syiden poissulkemiseksi. Immunoglobuliinihoidon keskeytys voi johtaa AMS:n remissioon useiden päivien kuluessa ilman jälkitiloja. Potilaille on kerrottava AMS:n ensioireista. AMS:ää voi esiintyä useammin suuria annoksia ja/tai nopeaa infuusiota käytettäessä.

### Munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta

Vaikeita munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla, erityisesti sakkaroosia sisältäviä valmisteita käytettäessä (Xembify ei sisällä sakkaroosia). Näitä vaikutuksia ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, proksimaalinen tubulaarinen nefropatia ja osmoottinen nefroosi. Munuaiskomplikaatioiden riskiä suurentavia tekijöitä ovat esimerkiksi olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, yli 65 vuoden ikä, sepsis, hyperviskositeetti ja paraproteinemia.

Myös potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, tulee seurata. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski.

## Vaikutus serologisiin testeihin

Immunoglobuliinin injektioon jälkeen useiden passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen potilaan veressä voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa testeissä.

Vasta-aineiden passiivinen siirtyminen erytrosyyttiantigeeneihin (kuten A:han, B:hen ja D:hen) voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia joissakin serologisissa testeissä, joissa tutkitaan punasoluvasta-aineita, kuten suorassa antiglobuliinitestissä (DAT, suora Coombsin testi). Suuria annoksia käytettäessä tai muiden kuin O-veriryhmän kohdalla voi esiintyä hemolyysiä, joten seuranta suositellaan.

## Tarttavat taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita, infektiot estetään vakiomenetelmillä. Luovuttajat valitaan tarkoin, yksittäisistä luovutuksista ja plasmapoolista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita käytettäessä tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymisriskiä ei voida täysin poissulkea. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia sekä muita taudinaiheuttajia.

Käytetyt menetelmät tehoavat vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (hiv), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV), sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen (HAV). Menetelmien teho vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään, voi olla rajallinen.

On vakuuttavaa kliinistä näyttöä siitä, että hepatiitti A tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana, ja voidaan myös olettaa, että vasta-ainesäilytys vaikuttaa merkittävässä määrin virusturvallisuuteen.

On hyvin suositeltavaa merkitä valmisteen nimi ja eränumero muistiin joka kerta, kun Xembify-valmistetta annetaan potilaalle. Näin yhteys potilaan ja lääkkeen valmiste-erän välillä säilyy.

## Pediatriset potilaat

Mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokotteet

Immunoglobuliinin anto voi heikentää eläviä heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden tehoa vähintään 6 viikon ja enintään 3 kuukauden pituisen jakson ajan. Tällaisia rokotteita ovat esimerkiksi tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokote. Tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen on odotettava 3 kuukautta, ennen kuin potilaalle saa antaa eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita. Tuhkarokkorokotteen osalta tämä tehon heikkeneminen voi koskea jopa 1 vuoden pituista jaksoa, minkä vuoksi tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden on tarkistutettava vasta-ainetilansa.

## Pediatriset potilaat

Mainitut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuis- että lapsipotilaita.

## Iäkkäät

Mainitut yhteisvaikutukset koskevat myös iäkkäitä potilaita.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Tämän lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta tulee antaa varoen raskaana oleville naisille ja imettäville äideille.

Immunoglobuliinivalmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan; tätä tapahtuu enenevässä määrin viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät maitoon ja voivat osaltaan suojata vastasyntynyttä limakalvojen kautta saatavilta taudinaiheuttajilta.

### Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saadun kliinisen kokemuksen perusteella hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia ei ole odotettavissa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xembify-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn; esim. heitehuimausta voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaiden, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, on odotettava niiden häviämistä ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, heitehuimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta ja keskivaikeaa alaselkikipua, voi esiintyä ajoittain.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat joskus harvoin aiheuttaa äkillistä verenpaineen laskua ja yksittäistapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilaalla ei olisi ilmennyt mitään yliherkkyysoireita aiemmalla antokerralla.

Infuusiokohtien paikallisia reaktioita, kuten turvotusta, aritusta, punoitusta, kovettumia, paikallista kuumotusta, kutinaa, mustelmanmuodostusta ja ihottumaa voi esiintyä usein.

Tarttuvia taudinaiheuttajia koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

### Haittavaikutustaulukko

Ihon alle annetun Xembify-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, kontrolloimattomassa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa 110:lla 2–72-vuotiaalla mies- tai naispuolisella tutkittavalla, joilla oli primaarinen immuunivajaus (PID) ja jotka olivat aiemmin saaneet IVIg/SCIg-hoitoa. Tutkittavista 49 osallistui pohjoisamerikkalaiseen ja 61 eurooppalaiseen tutkimukseen.

Molemmissa tutkimuksissa yhteensä 8 tutkittavaa lopetti Xembify-hoidon haittavaikutusten takia. Kaikki haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita synnynnäisestä poikkeavuudesta johtuvaa aorttaläpän vuotoa lukuun ottamatta.

Seuraavassa taulukossa noudatetaan MedDRAn elinjärjestelmäluokitusta (elinjärjestelmäluokitus ja suositellut termit).

Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä (mikään haittavaikutuksista ei ollut vakava).

### Xembify-valmisteen haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 1 %:lla tutkittavista infuusiota kohden kliinisissä tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC)	Haittavaikutus	Yleisyys tutkittavaa kohden <sup>a</sup> (N = 110 tutkittavaa)	Yleisyys infuusiota kohden <sup>b</sup> (N = 4 098 infuusiota)
Infektiot	Nuha	3 (2,7 %) yleinen	4 (0,0010) melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	4 (3,6 %) yleinen	4 (0,0010) melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	3 (2,7 %) yleinen	3 (0,0007) harvinainen
	Pahoinvointi	2 (1,8 %) yleinen	2 (0,0005) harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Papula	2 (1,8 %) yleinen	2 (0,0005) harvinainen
	Kutina	2 (1,8 %) yleinen	2 (0,0005) harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	3 (2,7 %) yleinen	3 (0,0007) harvinainen
	Selkäkipu	3 (2,7 %) yleinen	3 (0,0007) harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan paikallisreaktio	35 (31,8 %) hyvin yleinen	125 (0,0305) yleinen
	Kuume	2 (1,8 %) yleinen	4 (0,0010) melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>	Veren immunoglobuliini G-pitoisuuden lasku	2 (1,8 %) yleinen	2 (0,0005) harvinainen

<sup>a</sup> Yleisyys tutkittavaa kohden on laskettu jakamalla niiden tutkittavien määrä, joiden saamalla haittavaikutuksilla (lukuun ottamatta infektiota) saattoi ainakin mahdollisesti olla syy-yhteys Xembify-valmisteseen, tutkittavien kokonaismäärällä.

<sup>a</sup> Yleisyys infuusiota kohden on laskettu jakamalla niiden infuusioiden määrä, joihin liittyneillä haittavaikutuksilla (lukuun ottamatta infektiota) saattoi ainakin mahdollisesti olla syy-yhteys Xembify-valmisteseen, infuusioiden kokonaismäärällä.

### Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu Xembify-valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä: infuusiokohdan paikallisreaktiot, kuten punoitus ja turvotus, hengenahdistus, väsymys, kipu, pahoinvointi ja päänsärky. Näiden reaktioiden yleisyyttä ei aina voida arvioida luotettavasti.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla esiintyvien haittavaikutusten yleisyyden, tyypin ja vaikeusasteen odotetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immuuniseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali immunoglobuliini ekstravaskulaariseen käyttöön, ATC-koodi: J06BA01

##### Vaikutusmekanismi

Xembify sisältää laajakirjoisesti opsonisoivia ja neutraloivia immunoglobuliini G (IgG) -vasta-aineita bakteereja, viruksia, loisia, mykoplasmoja sekä niiden toksineja vastaan. Näiden vasta-aineiden roolia ja Xembify-valmisteen vaikutusmekanismia ei täysin ymmärretä.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää enimmäkseen immunoglobuliini G:tä (IgG), ja siinä on laaja kirjo vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää normaaliväestössä esiintyviä IgG-vasta-aineita. Se valmistetaan yleensä vähintään 1 000 luovuttajan yhdistetystä plasmasta. Sen immunoglobuliini G:n alaluokkien jakauma vastaa läheisesti vastaavaa jakaumaa ihmisen luonnollisessa plasmassa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa poikkeuksellisen matalat immunoglobuliini G:n pitoisuudet normaalialueelle.

##### Kliininen teho PID:n hoidossa

Eurooppalaisessa tutkimuksessa yhteensä 61:lle primaarista immuunivajausoireyhtymää sairastavalle, iältään 2–69-vuotiaalle tutkittavalle annettiin Xembify-hoitoa enintään 52 viikon ajan. Viikoittain annettu keskimääräinen annos oli 125,5 mg/painokilo. Hoitovaiheen aikana saavutettu keskimääräinen, pitkäkestoinen IgG-minimipitoisuus oli 947,64 mg/dl. Tutkittaville annettiin yhteensä 3 045 viikoittaista Xembify-infuusiota. Vakavien bakteeri-infektioiden vuotuinen esiintyvyys oli 0,017 potilasvuotta kohden (1-puolisen 99 %:n luottamusvälin yläraja 0,036). Yhtä keuhkokuumeen saanutta tutkittavaa hoidettiin suun kautta annettavilla antibiooteilla avohoidossa, ja tila korjaantui 4 päivässä.

Pohjoisamerikkalaisessa tutkimuksessa yhteensä 49:lle primaarista immuunivajausoireyhtymää sairastavalle, iältään 2–72-vuotiaalle tutkittavalle annettiin Xembify-hoitoa enintään 24 viikon ajan. Viikoittain annettu keskimääräinen annos oli 178,9 mg/painokilo. Hoitovaiheen aikana saavutettu keskimääräinen, pitkäkestoinen IgG-minimipitoisuus oli 1 244,84 mg/dl. Tutkittaville annettiin yhteensä 1 053 viikoittaista Xembify-infuusiota. Vakavien bakteeri-infektioiden vuotuinen esiintyvyys Xembify-hoidon aikana oli 0,049 potilasvuotta kohden (1-puolisen 99 %:n luottamusvälin yläraja 0,110), minkä aiheutti yhden tutkittavan kissan puremasta saama sepsis.

##### Pediatriset potilaat

Xembify-valmisteen turvallisuus ja tehokkuus on varmistettu pediatriisilla tutkittavilla. Xembify-valmistetta arvioitiin 28:lla 2–12-vuotiaalla pediatriisella PID-potilaalla ja 15:llä yli 12-vuotiaalla mutta alle 17-vuotiaalla pediatriisella potilaalla. Farmakokinetiikassa, turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja pediatriisten potilaiden ja aikuisten välillä. Annoksen räätälöiminen erityisesti pediatriisille potilaille ei ollut tarpeen seerumin IgG-tavoitepitoisuuksien saavuttamiseksi.



Farmakodynaamisissa piirteissä ei havaittu eroja PID:tä sairastavien aikuisten ja pediatrien tutkimuspotilaiden välillä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xembify-valmisteen käytöstä primaarisen immuunivajauksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä keskosten ja/tai täysiaikaisten vastasyntyneiden (0–27 päivän ikäisten) sekä vauvojen ja leikki-ikäisten (28 päivän – 23 kuukauden ikäisten) osalta. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

### Läkkäät

Turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroja yli 65-vuotiaiden PID-potilaiden ja 18–65-vuotiaiden PID-potilaiden välillä. Kliinisissä tutkimuksissa Xembify-valmistetta arvioitiin viidellä yli 65-vuotiaalla PID-potilaalla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kun Xembify-valmistetta annetaan ihon alle, huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan noin kolmen päivän kuluttua.

### Jakautuminen

#### *Viikoittainen annostelu*

Xembify-valmisteella tehdyssä eurooppalaisessa kliinisessä tutkimuksessa (n = 61) tutkittavat saavuttivat pitkäkestoiset IgG-minimipitoisuudet (mediaani 909,10 mg/dl) 52 viikon pituisen jakson aikana, kun viikoittaisen annoksen mediaani oli 113,0 mg/painokilo. Xembify-valmisteella tehdystä kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että seerumin IgG-minimipitoisuudet säilyvät annostuksella 400–848 mg/painokilo/4 viikkoa.

### **Yhteenveto kokonais-IgG:n minimipitoisuuksista vakaassa tilassa aiemman hoito-ohjelman ja ihon alle annettavan valmisteen käytön aikana (IgG-populaatio)**

	<b>Minimipitoisuus aiemman hoito-ohjelman aikana (mg/dl)</b>	<b>Minimipitoisuus ihon alle annettavan valmisteen käytön aikana (mg/dl)</b>	
<b>Tilasto</b>	<b>Keskimääräinen minimipitoisuus<sup>a</sup></b>	<b>Keskimääräinen minimipitoisuus<sup>b</sup></b>	<b>Keskimääräisten minimipitoisuuksien suhde, ihon alle annettava hoito / aiempi hoito-ohjelma</b>
n	59	59	59
Keskiarvo ± SD	891,37 ± 165,943	947,64 ± 150,262	1,078 ± 0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
Mediaani	874,00	909,10	1,050
min., maks.	516,5; 1 255,0	629,2; 1 340,8	0,83; 1,54
Geometrinen keskiarvo	875,96	936,48	1,069

<sup>a</sup> Aiemman hoitovaiheen keskimääräinen minimipitoisuus on laskettu aiemmalla kaupallisesti saatavana olevalla IgG-korvaushoidolla saavutettujen minimipitoisuuksien keskiarvona.

<sup>b</sup> Ihon alle (s.c.) annettavan valmisteen (Xembify-valmisteen) käytön aikainen keskimääräinen minimipitoisuus on laskettu käynneillä SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52 ja SC#53 mitattujen minimipitoisuuksien keskiarvona.

Xembify-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin 27 aikuisella PID-potilaalla vaiheen 3 teho- ja turvallisuustutkimuksessa. Farmakokineettiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

### Seerumin IgG-kokonaispitoisuuden farmakokineettiset parametrit Xembify-valmisteen osalta (farmakokineettinen populaatio)

Tilasto	Farmakokineettiset parametrit		
	AUC <sub>0-7 vrk</sub> (h*mg/dl)	C <sub>max</sub> (mg/dl)	T <sub>max</sub> (h)
n	27	27	27
Keskiarvo (SD)	177 445,7 (31 081,89)	1 126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Mediaani	172 369,0	1 080,0	68,80
min., maks.	132 728, 250 410	828, 1 610	0,0; 166,8
Geometrisen keskiarvo	175 002,1	1 112,2	
Geometrisen keskiarvon 90 %:n CI	165 652,5; 184 879,5	1 055,1; 1 172,4	

CI = luottamusväli; CV = variaatiokerroin; SD = keskihajonta

*Annostelu kerran viikossa, kahden viikon välein tai useammin (2–7 kertaa viikossa)*

Xembify-valmisteen kahden viikon välein tai useammin tapahtuvan annostelun farmakokinetiikkaa luonnehdittiin populaatiofarmakokinetiikkaan perustuvan mallinnuksen ja simulaation avulla. Seerumin IgG-pitoisuuksia koskevat tiedot koostuivat 1 841 näytteestä, jotka olivat peräisin 95 yksittäiseltä PID:tä sairastavalta pediatriiselta potilaalta ja aikuispotilaalta. Viikoittaiseen annosteluun verrattuna farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation pohjalta ennustettiin, että Xembify-valmisteen antaminen kahden viikon välein annoksena, joka on viikkoannokseen nähden kaksinkertainen, johtaa päällekkäiseen IgG-altistukseen koko kahden viikon jakson aikana. Lisäksi farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation pohjalta ennustettiin, että samaa viikoittaista kokonaisannosta käytettäessä Xembify-infusioiden antaminen 2–7 kertaa viikossa (usein toistuva annostelu) johtaa myös päällekkäiseen IgG-altistukseen koko hoitovälin aikana.

#### Eliminaatio

IgG ja IgG-kompleksit pilkkoutuvat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

#### Pediatriiset potilaat

Immunoglobuliinien vaikutuksessa ei ole teoreettisia eikä todettuja eroja lasten ja aikuisten välillä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmisen elimistöön normaalisti kuuluvia aineita. Toksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Glysiini (E 640)

Polysorbaatti 80 (E 433)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta

Liuos suositellaan käytettäväksi välittömästi, kun injektio pullo on avattu.

## 6.4 Säilytys

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
  - Xembify-valmistetta voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 6 kuukauden ajan milloin tahansa ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.
  - Päivänä, jona lääke poistetaan jääkaapista, merkitse kotelossa olevaan kohtaan ”Käyt. viim.” joko 6 kuukauden kuluttua tuleva päivämäärä tai kotelon kanteen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (näistä kahdesta se, joka tulee ensin).
  - Jos lääkettä säilytetään huoneenlämmössä, sitä ei saa laittaa takaisin jääkaappiin. Käytä lääke ennen ”Käyt. viim.” -kohtaan merkittyä päivämäärää tai hävitä se.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Anna valmiste mahdollisimman pian sen jälkeen, kun Xembify on siirretty injektio pullosta ruiskuun.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5, 10, 20 tai 50 ml liuosta kirkkaasta lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on klorobutyylitulppa, alumiinisineti, muovikorkki ja pakkauksen avaamattomuuden osoittava sinetti.

Pakkauskoot:

1 tai 10 injektio pulloa, jotka sisältävät 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 5 ml:ssä liuosta ihonalaista injektio ta varten

1, 10 tai 20 injektio pulloa, jotka sisältävät 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 10 ml:ssä liuosta ihonalaista injektio ta varten

1 tai 20 injektio pulloa, jotka sisältävät 4 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 20 ml:ssä liuosta ihonalaista injektio ta varten

1 tai 10 injektio pulloa, jotka sisältävät 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 50 ml:ssä liuosta ihonalaista injektio ta varten

Yksi kotelo sisältää 1, 10 tai 20 Xembify-injektio pulloa ja yhden pakkausselosteen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen on annettava lämmetä huoneen- tai ruumiinlämpöiseksi (20–37 °C) ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

Valmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai sakkaa, sitä ei pidä käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Käyttöohjeet

Vain infuusiona ihon alle.

Anna liuoksen lämmitä huoneen- tai ruumiinlämpöiseksi (20–37 °C) ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

Xembify-valmistetta annettaessa on noudatettava seuraavia vaiheita ja käytettävä aseptista tekniikkaa.

1. Tarkista injektiopullot: tarkista kirkkaus, väri ja viimeinen käyttöpäivämäärä.
2. Infuusion valmistelu:

Kerää välineet: Xembify-injektiopullo(t), lisätarvikkeet, terävän jätteen säiliö, potilaan hoitopäiväkirja ja infuusiopumppu.

Valmistele puhdas työskentelyalue.

Pese kädet.

3. Paljasta tulpan keskusta poistamalla injektiopullon suojakorkki.
4. Pyyhi tulppa alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua.

5. Valmistaudu vetämään Xembify-valmiste injektiopullosta injektoimalla ensin steriilillä ruiskulla ja neulalla injektiopulloon siitä vedettävää Xembify-määrää vastaava määrä ilmaa. Vedä sitten tarvittava määrä Xembify-valmistetta ruiskuun. Jos oikeaan annokseen tarvitaan useita injektiopulloja, toista tämä vaihe. (Kuva 1)

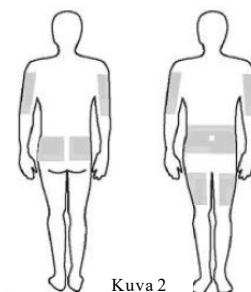


Kuva 1

6. Käytä Xembify mahdollisimman pian, jotta vältetään silikonoiduista ruiskuista johtuva hiukkasten muodostuminen.
7. Noudata valmistajan ohjeita pumpun ja antoetkuston valmistelusta. Varmista, että olet valmistellut antoetkuston täyttämällä letkuston/neulan Xembify-valmisteella ja varmistanut, ettei letkustossa tai neulassa ole ilmaa.
8. Valitse pistoskohtien lukumäärä ja sijainti. Käytä jokaisen antokerran yhteydessä eri kohtaa. (Kuva 2)

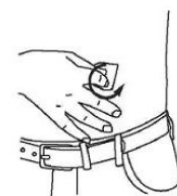
Anna Xembify-infuusio vatsan, reiden, olkavarren, kyljen, selän ja/tai lantion sivun alueelle.

Vältä luisia alueita, arpia, verisuonia ja alueita, joissa on tulehdusta tai pinnallinen infektiio.



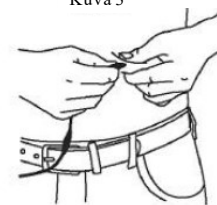
Kuva 2

9. Puhdista pistoskohta tai -kohdat antiseptisellä liuoksella. Käytä pyörivää liikettä ja etene pistoskohdan keskustasta ulospäin. Pistoskohtien on oltava puhtaita, kuivia ja vähintään 5 cm:n etäisyydellä toisistaan. (Kuva 3)



Kuva 3

10. Purista iho (vähintään 2,5 cm ihoa) poimulle kahden sormen väliin ja työnnä neula 90 asteen kulmassa ihonalaiskudokseen. (Kuva 4)



Kuva 4

11. Työnnettyäsi neulan kudokseen varmista aina, ettei neula ole vahingossa päätynyt verisuoneen. Kiinnitä steriili ruisku esitäytetyn antoletkuston päähän ja vedä mäntää. Jos näet verta, poista neula ja hävitä se ja antoletkusto. (Kuva 5)



Kuva 5

12. Toista esitäyttöä ja neulan kudokseen työntämistä koskevat vaiheet käyttämällä uutta neulaa, antoletkustoa ja infuusiokohtaa. Kiinnitä neula paikoilleen kiinnittämällä steriili harso tai läpinäkyvä sidos infuusiokohdan päälle.
13. Kahden ensimmäisen infuusion aikana infuusio aloitetaan nopeudella 10 ml/h/infuusiokohta. Jos se on hyvin siedetty eikä haittavaikutuksia esiinny (ks. kohta 4.4), antonopeutta voi suurentaa 10 minuutin välein enintään tasolle 20 ml/h/infuusiokohta lapsille ja nuorille ja 25 ml/h/infuusiokohta aikuisille. Jos potilas sietää kaksi infuusiota hyvin, infuusionopeus voidaan vähitellen suurentaa tasolle 35 ml/h/infuusiokohta.

Varmista, että infuusiokohdat ovat vähintään 5 cm:n etäisyydellä toisistaan potilaan iästä riippumatta. Terveystieteiden ammattilainen päättää käytettävien infuusiokohtien määrän. Aikuisten kohdalla yli 30 ml:n annokset voidaan jakaa potilaan toiveiden mukaan. Infuusiokohtien enimmäismäärää ei ole rajoitettu.

Lapset tarvitsevat tiettyyn Xembify-annokseen (mg/painokilo) pienemmän kokonaismäärän liuosta kuin aikuiset. Lapsen tarpeista riippuen terveystieteiden ammattilainen voi valita lapselle pienemmän määrän liuosta/infuusiokohta ja/tai käyttää vähemmän infuusiokohtia kokonaistavoiteannoksen antoon.

Käytettävien infuusiokohtien määrä saadaan jakamalla Xembify-annoksen kokonaistilavuus halutulla tilavuudella (ml/infuusiokohta).

14. Infuusiota koskevat tiedot (esim. eränumero, viimeinen käyttöpäivämäärä, annos, päivämäärä, kellonaika, infuusiokohdan tai -kohtien sijainti, haittavaikutukset) kirjataan potilaan hoitotietoihin tai infuusiolokiin.
15. Hävitä neula(t) ja infuusioletku(t) asianmukaiseen jätesäiliöön. Noudata valmistajan ohjeita infuusiopumpun säilytyksestä.
16. Hävitä osittain käytetyt injektiopullot.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr 38215

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.07.2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.03.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla <http://www.fimea.fi>.

# PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xembify 200 mg/ml injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 200mg  
(varav minst 98 % är immunglobulin typ G (IgG))

En injektionsflaska med 5 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin  
En injektionsflaska med 10 ml innehåller: 2 g humant normalt immunglobulin  
En injektionsflaska med 20 ml innehåller: 4 g humant normalt immunglobulin  
En injektionsflaska med 50 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG1 ..... 62 %  
IgG2 ..... 30 %  
IgG3 ..... 4,3 %  
IgG4 ..... 3,2 %

Det maximala innehållet av IgA är 160 mikrogram/ml.

Tillverkas av plasma från humanadonatorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning för subkutan injektion.

Lösningen är klar till svagt opalescent och färglös eller svagt gul eller ljusbrun.

Xembify har ett ungefärligt osmolalitätsintervall på 280 till 404 mOsmol/kg och ett pH-intervall på 4,1 till 4,8.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).

- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla immunbrist.

##### Dosering

Dosen och doseringsregimen beror på indikationen.

##### *Substitutionsterapi*

Läkemedlet ska administreras subkutant.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på det farmakokinetiska och det kliniska behandlingssvaret. Följande doseringsregimer anges som riktlinjer.

Doseringsregimen ska uppnå ett dalvärde för IgG (mätts före nästa infusion) på minst 5 till 6 g/l med målet att vara inom åldersgruppens referensintervall för serum-IgG. En laddningsdos på minst 0,2 till 0,5 g/kg (1 till 2,5 ml/kg) kroppsvikt kan krävas. Denna kan behöva delas upp på flera dagar med en maximal daglig dos på 0,1 till 0,15 g/kg kroppsvikt.

När steady-state för IgG-nivåerna har uppnåtts administreras underhållsdoser med jämna intervall (cirka en gång per vecka) för att nå en kumulativ månadsdos på 0,4–0,8 g/kg kroppsvikt. De enskilda doserna kan behöva injiceras på olika anatomiska ställen.

Dalvärden bör mätas och utvärderas tillsammans med förekomst av infektioner. För att minska infektionsfrekvensen kan det vara nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

##### *Äldre*

Eftersom dosen baseras på kroppsvikten och justeras efter det kliniska utfallet för de ovannämnda tillstånden anses dosen för den äldre populationen inte skilja sig från den för patienter som är 18 till 65 år.

I kliniska studier utvärderades Xembify hos 5 studiedeltagare med PID som var över 65 år. Inga speciella dosjusteringar krävdes för att uppnå önskade IgG-nivåer i serum.

##### *Pediatrisk population*

Doseringen för barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från doseringen för vuxna, eftersom doseringen för varje indikation baseras på kroppsvikten och justeras efter det kliniska utfallet vid substitutionsterapi.

Xembify utvärderades hos 43 pediatrika studiedeltagare med PID i åldrarna 2 till och med 16 år, inklusive 28 studiedeltagare som var 12 år eller yngre. Inga specifika doskrav för barn var nödvändiga för att uppnå de önskade nivåerna av serum-IgG.



## Administreringsätt

Endast för subkutan användning.

Subkutan infusion för behandling i hemmet ska inledas och övervakas av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att instruera patienter i hembehandling. Infusionspumpar som är lämpliga för subkutan administrering av immunglobuliner kan användas. Patienten eller en vårdare måste få anvisningar om hur man använder en infusionspump, om infusionstekniker, om hur man för behandlingsdagbok samt hur man identifierar allvarliga biverkningar och vilka åtgärder som ska vidtas.

Xembify kan till exempel injiceras i buken, låren, överarmarna och i sidan på höften. Den rekommenderade initiala infusionshastigheten beror på patientens individuella behov. Anpassning av infusionshastighet och volym per infusionsställe baseras på patientens tolerans.

Rekommendationen är att initialt använda en administreringshastighet på 10 ml/h/infusionsställe. Om toleransen är god (se avsnitt 4.4) kan administreringshastigheten ökas med minst 10 minuters intervall till maximalt 20 ml/h/infusionsställe för barn och till maximalt 25 ml/h/infusionsställe för vuxna för de två första infusionerna.

Om patienten tolererar de första två infusionerna väl (se avsnitt 4.4) kan infusionshastigheten gradvis ökas till 35 ml/h per infusionsställe.

Mer än en pump kan användas samtidigt. Mängden läkemedel som kan infunderas på olika ställen varierar. Hos spädbarn och barn kan infusionsstället bytas för varje 5–15 ml. Hos vuxna kan doser över 30 ml delas upp enligt patientens önskemål. Det finns ingen gräns för antal infusionsställen. Det ska vara minst 5 cm mellan infusionsställena. Infusionsställena ska varieras och benutskott ska undvikas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4). Xembify får inte ges intravaskulärt eller intramuskulärt.

Patienter som fått en anafylaktisk eller svår systemisk reaktion vid administrering av humant immunglobulin.

Patienter med IgA-brist med antikroppar mot IgA och som tidigare har visat överkänslighet mot humant immunglobulin.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och satsnummer tydligt noteras.

Om Xembify av misstag administreras i ett blodkärl kan patienten drabbas av chock.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienterna måste övervakas noga och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionen.

Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid byte av läkemedel med humant normalt immunglobulin, eller om det har gått lång tid sedan föregående infusion.

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- inledningsvis injicera läkemedlet långsamt (ej överskrida 25 ml/h/ställe)
- se till att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats med normalt humant globulin tidigare, patienter som bytt från ett annat IgG-läkemedel och patienter som haft ett långt uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas.

Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Om biverkningar uppkommer måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Allergiska reaktioner eller anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar utsättning.

I händelse av chock ska standardbehandling av chock sättas in.

### Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan i synnerhet inträffa hos patienter med anti-IgA-antikroppar, som ska behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA-antikroppar, för vilka behandling med subkutana IgG-läkemedel är det enda alternativet, ska behandlas med Xembify endast under noggrann medicinsk övervakning.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera ett blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin.

### Tromboembolism

Användning av immunglobuliner har förknippats med arteriella och venösa tromboemboliska händelser, inklusive myokardiell infarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade före användning av immunglobuliner. Försiktighet ska iaktas för patienten med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (till exempel användning av östrogen, hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och tidigare kärlsjukdom eller trombotiska episoder, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Patienter ska informeras om första symtom på tromboemboliska händelser inklusive andfåddhet, smärta och svullnad i extremitet, fokala neurologiska bortfall samt bröstsmärta och ska rådås att kontakta läkare omedelbart vid symtomdebut.

### Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med subkutan immunglobulinbehandling. Symtomen debuterar i regel några timmar upp till 2 dagar efter immunglobulinbehandlingen. AMS kan inträffa oftare hos kvinnor än hos män. AMS kännetecknas av följande tecken och symtom: svår huvudvärk, nackstelhet, dåsighet, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar. Patienter som uppvisar tecken och symtom på AMS ska genomgå en grundlig neurologisk undersökning, med analys av CSV, för att utesluta andra orsaker till meningit. Utsättning av immunglobulinbehandling kan resultera i remission av AMS inom några dagar utan följd tillstånd. Patienter ska informeras om de första symtomen på AMS. AMS kan inträffa oftare vid höga doser och/eller snabb infusion.

### Njurdysfunktion/-svikt

Allvarliga renala biverkningar har rapporterats hos patienter som får behandling med immunglobulin, i synnerhet produkter som innehåller sackaros (Xembify innehåller intesackaros). Till dessa hör akut njursvikt, akut tubulär nekros, proximal tubulär nefropati och osmotisk nefros. Faktorer som ökar risken för njurkomplikationer inkluderar, men är inte begränsade till, befintlig njurinsufficiens,

diabetes mellitus, hypovolemi, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, ålder över 65 år, sepsis, hyperviskositet och paraproteinemi.

Även patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas, i synnerhet patienter med befintlig njursvikt eller risk för akut njursvikt.

#### Interferens med serologiska tester

Efter injektion av immunglobuliner kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester. Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigen (t.ex. A, B, D) kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test). Vid höga doser eller annan blodgrupp än O kan hemolys förekomma och därför rekommenderas övervakning.

#### Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av humant blod eller human plasma inkluderar urval av donatorer, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva metoder för inaktivering/eliminering av virus har använts under tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas vid administration av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för icke höljeförsedda hepatit A-virus (HAV). Åtgärderna som vidtagits kan ha begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att produktens namn och satsnummer registreras varje gång Xembify administreras till en patient, för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets satsnummer.

#### Pediatrisk population

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både vuxna och barn.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader minska effekten av levande försvagade virusvacciner; t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Efter administrering av detta läkemedel ska det gå minst 3 månader innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. Vad gäller mässling kan denna effektminskning kvarstå i upp till 1 år.

Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

#### Pediatrisk population

De angivna interaktionerna gäller för både vuxna och barn.

## Äldre

De angivna interaktionerna gäller för äldre.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerheten för att använda detta läkemedel vid graviditet hos människa har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet bör därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar.

Immunglobulinprodukter har visat sig passera genom placenta, i ökande utsträckning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter kan förväntas under graviditeten, på fostret eller på det nyfödda barnet.

#### Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som har slemhinna som ingångsätt.

#### Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas på fertiliteten.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Xembify har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t.ex. yrsel (se avsnitt 4.8). Patienter som får biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa går över innan de framför fordon eller använder maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i ländryggen kan emellanåt uppstå.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat tecken på överkänslighet vid tidigare administrering.

Lokala reaktioner vid infusionsställena: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, klåda, blåmärken och utslag kan ofta förekomma.

För säkerhetsinformation gällande överförbara agens, se avsnitt 4.4.

#### Biverkningslista i tabellform

Säkerheten för Xembify vid subkutan administrering utvärderades i två prospektiva, öppna, icke-kontrollerade, multicenterbaserade fas 3-studier hos 110 manliga och kvinnliga studiedeltagare med primär immunbrist (PID) i åldrarna 2–72 år som tidigare behandlats med IVIg/SCIg. I den nordamerikanska studien ingick 49 studiedeltagare och i den europeiska studien 61 studiedeltagare.

Sammantaget i båda studier avbröt 8 studiedeltagare behandlingen med Xembify på grund av biverkningar; samtliga var lindriga till måttliga i svårighetsgrad förutom aortaklaffinsufficiens på grund av medfödd anomali.

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem (klassificering av organsystem och rekommenderad termnivå).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad (alla icke allvarliga).

### Biverkningsfrekvens med Xembify hos 1 % eller fler av studiedeltagarna och per infusion i de kliniska studierna

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient <sup>a</sup> (N=110 patienter)	Frekvens per infusion <sup>b</sup> (N=4 098 infusioner)
Infektioner och infestationer	Snuva	3 (2,7 %) vanliga	4 (0,0010) mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	4 (3,6 %) vanliga	4 (0,0010) mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	3 (2,7 %) vanliga	3 (0,0007) sällsynta
	Illamående	2 (1,8 %) vanliga	2 (0,0005) sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Papler	2 (1,8 %) vanliga	2 (0,0005) sällsynta
	Klåda	2 (1,8 %) vanliga	2 (0,0005) sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	3 (2,7 %) vanliga	3 (0,0007) sällsynta
	Ryggsmärta	3 (2,7 %) vanliga	3 (0,0007) sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Lokal reaktion vid infusionsstället	35 (31,8 %) mycket vanliga	125 (0,0305) vanliga
	Pyrexia	2 (1,8 %) vanliga	4 (0,0010) mindre vanliga
Undersökningar	Minskad halt av immunglobulin G i blodet	2 (1,8 %) vanliga	2 (0,0005) sällsynta

<sup>a</sup> Frekvensen per studiedeltagare beräknades genom att dividera antalet studiedeltagare som drabbats av biverkningar, exklusive biverkningar i form av infektioner med ett möjligt orsakssamband med Xembify, med det totala antalet studiedeltagare.

<sup>b</sup> Frekvensen per infusion beräknades genom att dividera antalet infusioner som associerats med biverkningar, exklusive biverkningar i form av infektioner med ett möjligt orsakssamband med Xembify, med det totala antalet infusioner.

### Erfarenhet efter godkännande för försäljning

Följande biverkningar har identifierats och rapporterats efter godkännande för försäljning av Xembify: lokal reaktion vid infusionsstället såsom erytem och svullnad, dyspné, trötthet, smärta, illamående och huvudvärk. Det är inte alltid möjligt att uppskatta frekvensen av dessa reaktioner på ett tillförlitligt vis.

### Pediatrik population

Frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos den pediatrika populationen förväntas vara samma som hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Konsekvenserna av en överdosering är inte kända.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk, ATC-kod: J06BA01

#### Verkningsmekanism

Xembify ger ett brett spektrum av opsoniserande och neutraliserande IgG-antikroppar mot smittämnen i form av bakterier, virus, parasiter och mykoplasma och deras toxiner. Det är inte helt klarlagt vilken roll dessa antikroppar har och vilken verkningsmekanism Xembify har.

#### Farmakodynamisk effekt

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs i regel av poolad plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normala nivåer.

#### Klinisk effekt vid PID

I den europeiska studien behandlades totalt 61 studiedeltagare med primärt immunbristsyndrom i åldrarna 2 till 69 år med Xembify i upp till 52 veckor. Den genomsnittliga dosen som administrerades varje vecka var 125,5 mg/kg kroppsvikt. Därmed uppnåddes kvarstående IgG-dalvärden med en genomsnittlig koncentration på 947,64 mg/dl under behandlingsperioden. Studiedeltagarna fick totalt 3 045 veckoinfusioner av Xembify. Den årliga frekvensen av allvarliga bakterieinfektioner var 0,017 per studiedeltagare och år (99 % ensidigt övre konfidensintervall 0,036), vilket återspeglade en deltagare med pneumoni som behandlades med orala antibiotika polikliniskt och vars symtom upphörde inom 4 dagar.

I den nordamerikanska studien behandlades totalt 49 studiedeltagare med primärt immunbristsyndrom i åldrarna 2 till 72 år med Xembify i upp till 24 veckor. Den genomsnittliga dosen som administrerades varje vecka var 178,9 mg/kg kroppsvikt. Därmed uppnåddes kvarstående IgG-dalvärden med en genomsnittlig koncentration på 1244,84 mg/dl under behandlingsperioden. Studiedeltagarna fick totalt 1 053 veckoinfusioner av Xembify. Den årliga frekvensen av allvarliga bakterieinfektioner under Xembify-behandling var 0,049 per studiedeltagare och år (99 % ensidigt övre konfidensintervall 0,110), vilket återspeglade en studiedeltagare med sepsis till följd av ett katabett.

#### Pediatrik population

Säkerheten och effekten för Xembify har fastställts hos pediatrika patienter. Xembify utvärderades hos 28 pediatrika studiedeltagare med PID i åldrarna 2 till 12 år och hos 15 pediatrika studiedeltagare som var äldre än 12 men yngre än 17 år. Det var inga skillnader i farmakokinetik, säkerhet eller effektprofiler jämfört med vuxna studiedeltagare. Inga specifika doskrav för barn var nödvändiga för att uppnå de önskade nivåerna av serum-IgG. Inga skillnader sågs i farmakodynamiska egenskaper mellan vuxna och pediatrika studiedeltagare med PID.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xembify för alla grupper av den pediatrika populationen med primär immunbrist, för prematura och/eller fullgångna nyfödda barn (0–27 dagar) och för spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader). Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

### Äldre

Inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan patienter med PID som var över 65 år jämfört med patienter med PID i åldrarna 18–65. I de kliniska studierna utvärderades Xembify hos 5 patienter över 65 års ålder med PID.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter subkutan administrering av Xembify uppnås toppnivåer i serum efter cirka 3 dagar.

### Distribution

#### *Veckodosering*

I en klinisk prövning med Xembify (n = 61) i Europa uppnådde studiedeltagarna kvarstående IgG-dalvärden (median 909,10 mg/dl) under en period på 52 veckor när de fick mediandoser per vecka på 113,0 mg/kg kroppsvikt. Data från den kliniska prövningen med Xembify visar att dalvärden av IgG i serum kan upprätthållas genom doseringsregimer på 400 till 848 mg/kg kroppsvikt/4 veckor.

### **Sammanfattning av steady-state för dalvärdeskoncentrationer av totalt IgG under föregående behandlingsregim och SC-faser (IgG-population)**

Statistik	Dalvärde under föregående behandlingsfas (mg/dl)	Dalvärde under SC-fas (mg/dl)	
	Genomsnittligt dalvärde <sup>a</sup>	Genomsnittligt dalvärde <sup>b</sup>	Genomsnittlig kvot mellan dalvärden, SC/föregående behandlingsregim
n	59	59	59
Medelvärde ±SD	891,37±165,943	947,64±150,262	1,078±0,1425
CV %	18,6	15,9	13,22
Median	874,00	909,10	1,050
Min, max	516,5; 1 255,0	629,2; 1 340,8	0,83; 1,54
Geometriskt medelvärde	875,96	936,48	1,069

<sup>c</sup> Det genomsnittliga dalvärdet vid föregående behandlingsfas beräknades som genomsnittet av dalvärdeskoncentrationerna medan studiedeltagarna fick sin föregående kommersiella IgG-substitutionsterapi.

<sup>d</sup> Det genomsnittliga dalvärdet i den subkutana (SC) fasen (under behandling med Xembify) beräknades som genomsnittet av dalvärdeskoncentrationerna vid besöken för SC nr. 17, SC nr. 18, SC nr. 20, SC nr. 24, SC nr. 28, SC nr. 32, SC nr. 36, SC nr. 40, SC nr. 44, SC nr. 48, SC nr. 52 och SC nr. 53.

Farmakokinetiken för Xembify utvärderades i fas III-studien av effekt och säkerhet hos 27 vuxna patienter med PID. De farmakokinetiska resultaten visas i tabellen nedan.

## Farmakokinetiska parametrar för totalt IgG i serum för Xembify (farmakokinetisk population)

Statistik	Farmakokinetiska parametrar		
	AUC <sub>0-7</sub> dagar (h*mg/dl)	C <sub>max</sub> (mg/dl)	T <sub>max</sub> (h)
n	27	27	27
Medelvärde (SD)	177 445,7 (31 081,89)	1 126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV %	18	17	87,8
Median	172 369,0	1 080,0	68,80
Min, max	132 728; 250 410	828; 1 610	0,0; 166,8
Geometriskt medelvärde	175 002,1	1 112,2	
90 % KI för geometriskt medelvärde	165 652,5; 184 879,5	1 055,1; 1 172,4	

KI = konfidensintervall; CV = variationskoefficient; SD = standardavvikelse

### *Dosering en gång i veckan, varannan vecka eller mer frekvent dosering (2–7 gånger per vecka)*

Vid den farmakokinetiska karakteriseringen av dosering varannan vecka eller oftare användes populationsbaserad farmakokinesisk modellering och simulering. Data för IgG-koncentration i serum bestod av 1 841 prover från 95 unika pediatrika och vuxna patienter med PID. Jämfört med veckoadministrering predikterade farmakokinesisk modellering och simulering att administrering av Xembify varannan vecka med dubbel veckodos leder till överlappande IgG-exponering under ett helt 2-veckorsintervall. Dessutom predikterade farmakokinesisk modellering och simulering att Xembify-infusioner administrerat 2–7 gånger per vecka (frekvent dosering) för att uppnå samma totala veckodos också leder till överlappande IgG-exponering för hela behandlingsintervallet.

### Eliminering

IgG och IgG-komplex bryts ned i det retikuloendoteliala systemets celler.

### Pediatrik population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i immunglobulinernas verkningsätt hos barn jämfört med vuxna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är en normal beståndsdel av människokroppen. Icke-kliniska data från toxikologiska tester visar inte på någon speciell risk för människor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin (E640)  
Polysorbat 80 (E433)  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

3 år



När en injektionsflaska har öppnats ska lösningen användas omedelbart.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
  - Xembify kan förvaras vid temperaturer som inte överskrider 25 °C i upp till 6 månader före utgångsdatum.
  - När läkemedlet tas ut ur kylskåpet ska antingen datumet 6 månader från nuvarande datum eller det tryckta utgångsdatumet på kartongfliken skrivas in i rutan ”Kasseringsdatum” på kartongen, beroende på vilket som inträffar först.
  - Om läkemedlet förvaras i rumstemperatur ska det inte ställas tillbaka i kylskåpet. Använd läkemedlet före kasseringsdatumet eller kassera det.
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.
- Administreras snarast efter att Xembify har överförts från injektionsflaskan till sprutan.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5, 10, 20 eller 50 ml lösning i en klar glasflaska med klorobutylpropp, aluminiumförsegling, plasttopp och krympförsegling som garanterar att förpackningen är oskadad.

Förpackningsstorlekar:

1 eller 10 injektionsflaskor innehållande 1 g humant normalt immunglobulin i 5 ml lösning för subkutan injektion

1, 10 eller 20 injektionsflaskor innehållande 2 g humant normalt immunglobulin i 10 ml lösning för subkutan injektion

1 eller 20 injektionsflaskor innehållande 4 g humant normalt immunglobulin i 20 ml lösning för subkutan injektion

1 eller 10 injektionsflaskor innehållande 10 g humant normalt immunglobulin i 50 ml lösning för subkutan injektion

En kartong innehåller 1, 10 eller 20 injektionsflaskor med Xembify och 1 bipacksedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Låt läkemedlet anta rums- eller kroppstemperatur (20 °C till 37 °C) innan det används.

Skaka inte flaskan.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningar som är missfärgade, grumliga eller har fällningar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Användningsinstruktioner

Endast för subkutan infusion.

Före användning, låt lösningen anta rums- eller kroppstemperatur (20 °C till 37 °C).

Skaka inte flaskan.

Följ stegen nedan och använd aseptisk teknik för att administrera Xembify.

1. Inspektera injektionsflaskorna med avseende på klarhet, färg och utgångsdatum.

2. Förbered infusionen:

Samla ihop materialet: Xembify-flaska/-flaskor, tillbehör, behållare för stickande och skärande avfall, behandlingsdagbok/-loggbok och infusionspump.

Förbered en ren arbetsyta.

Tvätta händerna.

3. Ta av skyddslocket på injektionsflaskan så att mittdelen på flaskproppen syns.

4. Torka av flaskproppen med alkohol och låt den torka.

5. Använd en steril spruta och nål och förbered att dra upp Xembify genom att först injicera lika mycket luft i injektionsflaskan som mängden Xembify som ska dras upp. Dra sedan upp önskad volym Xembify. Upprepa detta steg om flera injektionsflaskor behövs för att uppnå önskad dos. (Figur 1)



Figur 1

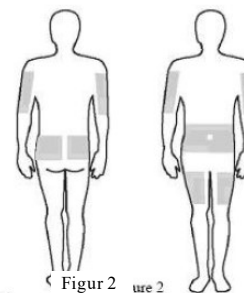
6. Använd Xembify så snart det är praktiskt möjligt för att undvika att partiklar bildas på grund av de silikonbelagda sprutorna.

7. Följ tillverkarens instruktioner om hur man förbereder pumpen och administreringsslangen. Det är viktigt att förbereda administreringsslangen för att säkerställa att ingen luft är kvar i slangen eller nålen genom att fylla slangen/nålen med Xembify.

8. Välj antal och placeringar för infusionerna. Växla till ett annat ställe för varje infusion. (Figur 2)

Infundera Xembify i buken, låren, överarmen, sidorna, ryggen och/eller sidan av höften.

Undvik beniga områden, ärr, inflammerade områden, yttligt infekterade områden samt blodkärl.



Figur 2 ure 2

9. Rengör injektionsstället/-ställena med antiseptisk lösning i cirklande rörelser från mitten och utåt. Injektionsställena ska vara rena, torra och på minst 5 cm avstånd från varandra. (Figur 3)



Figur 3 e 3

10. Ta tag om huden med två fingrar (se till att få minst 2,5 cm mellan fingrarna). För in nålen i subkutan vävnad i 90 graders vinkel. (Figur 4)



Figur 4 e 4

11. När du har fört in nålen är det viktigt att kontrollera att du inte har råkat träffa ett blodkärl. Anslut en steril spruta till den fyllda administreringsslangen och dra tillbaka kolven. Om du ser blod ska du ta ut och kassera nålen och administreringsslangen. (Figur 5)



Figur 5 are 5

12. Upprepa stegen för att fylla slangen och föra in nålen med en ny nål, administreringsslang och ett nytt infusionsställe. Sätt fast nålen genom att sätta en steril gasvävskompress eller ett sterilt genomskinligt förband över nålen.
13. För de första två infusionerna är infusionshastigheten 10 ml per timme och infusionsställe. Om toleransen är god och inga biverkningar noterats (se sektion 4.4), kan administreringshastigheten ökas var 10:e minut till maximalt 20 ml per timme och infusionsställe för barn och tonåringar och maximalt till 25 ml per timme och infusionsställe för vuxna. Om patienten tolererar de första två infusionerna väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till 35 ml per timme och infusionsställe.

Se till att det är minst 5 cm mellan infusionsställena hos patienter i alla åldrar. Antalet infusionsställen bestäms av sjukvårdspersonalen. Hos vuxna kan doser på över 30 ml delas upp enligt patientens önskemål. Det finns ingen gräns för antal infusionsställen.

Barn kräver lägre totalvolym för en specifik Xembify-dos (mg/kg kroppsvikt) än vuxna. För barn kan sjukvårdspersonalen välja en mindre volym per ställe och/eller färre infusionsställen för att uppnå den totala måldosen, beroende på barnets behov.

Den totala dosvolymen av Xembify divideras med önskad volym (ml/ställe) för att erhålla antalet infusionsställen som ska användas.

14. Registrera information om infusionen (t.ex. satsnummer, utgångsdatum, dos, datum, tid, infusionsställe/-ställen, biverkningar) i en behandlingsjournal eller infusionslogg.
15. Kassera nålen/nålarna och infusionsslangen/-slangarna i lämplig behållare. Följ tillverkarens instruktioner för förvaring av infusionspumpen.
16. Kassera delvis använda injektionsflaskor.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès  
08150 Barcelona - Spanien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 38215

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.07.2022

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26/03/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi>.