

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Panzyga 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi millilitra sisältää:

Ihmisen normaali immunoglobuliini.....100 mg
(Puhtaus vähintään 95 % IgG)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 60 ml:n pullo sisältää: 6 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 200 ml:n pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 300 ml:n pullo sisältää: 30 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

IgG-alaluokkien jakautuminen (likimääräiset arvot):

IgG₁ 65 %

IgG₂ 28 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 4 %

IgA-enimmäispitoisuus on 300 mikrogrammaa/ml

Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 69 mg natriumia per 100 ml:n pullo, mikä vastaa 3,45 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankellertävä. Liuoksen pH-arvo on 4,5–5,0, osmolaliteetti ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18 vuotta) seuraavissa tapauksissa:

- Primaarit immuunipuutokset (PID), joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt.
- Sekundaariset vasta-ainepuutokset (SID) potilaille, jotka kärsivät vaikeista tai toistuvista infektioista, joilla mikrobilääkehoito ei ole tehokas ja joilla on joko todettu spesifinen vasta-aineiden vajaatoiminta (PSAF)* tai seerumin IgG-pitoisuus <4 g/l.

*PSAF = potilaan IgG-vasta-ainetiitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi pneumokokin polysakkaridi- ja polypeptidiantigeeneilla rokottamisen jälkeen

Immunomodulaatio aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18 vuotta) seuraavissa tapauksissa:

- Primaarinen immuunitrombosytopenia potilailla, joilla on suurentunut verenvuodon riski tai ennen leikkausta verihutalemäärän korjaamiseksi.
- Guillain-Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti (yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon; ks. kohta 4.2)
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIPD)
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito pitää aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta immuunipuutoksen hoidosta.

Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

Annos voi olla tarpeen valita yksilöllisesti kullekin potilaalle farmakokinetiikasta ja kliinisestä vasteesta riippuen. Kehon painoon perustuvaa annosta voidaan joutua säätämään ali- ja ylipainoisille potilaille. Ylipainoisilla potilailla annoksen on perustuttava fysiologiseen standardipainoon.

Seuraavat hoito-ohjelmat ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutoksissa

Hoito-ohjelmalla pitää saavuttaa IgG-minimipitoisuus (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota), joka on vähintään 6 g/l tai ikäryhmän mukaisen viitealueen sisällä. Hoidon aloittamisesta tasapainotilan (IgG-pitoisuuden tasapainotila) saavuttamiseen kuluu 3–6 kuukautta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, ja sen jälkeen vähintään 0,2 g/kg 3–4 viikon välein.

Annos, joka 6 g/l minimipitoisuuden saavuttamiseksi tarvitaan, on luokkaa 0,2–0,8 g/kg/kk. Tasapainotilassa annosväli vaihtelee 3 viikosta 4 viikkoon.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava yhdessä infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektioiden vähentämiseksi voi olla tarpeen lisätä annosta ja tähdätä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

Sekundaariset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)

Suosittelu annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annosta on säädettävä tarpeen mukaan, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektiolta: jatkuvasta infektiosta kärsivillä potilailla nostaminen voi olla tarpeen tai annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilas pysyy infektiotapaana.

Primaarinen immuunitrombosytopenia

On olemassa kaksi vaihtoehtoista hoitoaikataulua:

- 0,8–1 g/kg päivänä 1; tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän sisällä.
- 0,4 g/kg joka päivä 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa taudin uusiutuessa.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/pv 5 päivän ajan (relapsin tapahtuessa annostelu mahdollisesti toistetaan).

Kawasakin tauti

2,0 g/kg annetaan kerta-annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappohoitoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos:

1 g/kg 1–2 peräkkäisen päivän ajan joka 3. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia

Aloitusannos: 2 g/kg annettuna 2–5 peräkkäisen päivän aikana.

Ylläpitoannos: 1 g/kg joka 2.–4. viikko tai 2 g/kg joka 4.–8. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Annossuosituksset on koottu seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito:		
Primäärit vasta- ainepuutosoireyhtymät	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	joka 3.–4. viikko
Sekundaariset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)	0,2–0,4 g/kg	joka 3.–4. viikko
Immunomodulaatio:		
Primääri immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1,0 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä ja mahdollisesti uudestaan 3 vuorokauden kuluttua 2–5 vuorokauden ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 vuorokauden ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena yhdistettynä asetyyilisilylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän ajan joka 3. viikko 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	2–5 peräkkäisen päivän ajan joka 2.–4. viikko tai joka 4.–8. viikko 2–5 päivän aikana

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille ja nuorille (0–18 vuotta) ei eroa aikuisten annostuksesta, koska annostus määräytyy kussakin käyttöaiheessa kehon painon mukaan ja se sovitaan kliiniseen hoitotulokseen yllä mainituissa sairaustiloissa.

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole näyttöä, joka edellyttäisi annoksen muuttamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

lääkkäät potilaat

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,6 ml/kg/h 30 minuutin ajan. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, annostelunopeutta voidaan vaiheittain nostaa maksiminopeuteen 4,8 ml/kg/h.

Primaaria immuunipuutosta sairastavilla potilailla, jotka ovat sietäneet hyvin nopeutta 4,8 ml/kg/h, nopeutta voidaan edelleen vaiheittain nostaa maksiminopeuteen 8,4 ml/kg/h.

Jotta infuusioletkuun mahdollisesti jäänyt valmiste saadaan infusoitua, letku voidaan huuhdella joko 0,9 % keittosuolaliuksella tai 5 % dekstroosiliuksella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja jotka kehittävät vasta-aineita IgA:ta vastaan, sillä IgA-vasta-aineita sisältävän valmisteen antaminen voi aiheuttaa anafylaksian.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että:

- potilaat eivät ole herkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injektoimalla valmistetta aluksi hitaasti (0,6–1,2 ml/kg/h);
- potilaita seurataan huolellisesti oireiden varalta koko infusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, potilaita, joilla ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu ja potilaita, joilla edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on seurattava ensimmäisen infuusion ajan ja ensimmäisen infuusion jälkeisen ensimmäisen tunnin ajan, jotta mahdolliset haittavaikutusten merkit havaitaan. Kaikkia muita potilaita on tarkkailtava vähintään 20 minuuttia annostelun jälkeen.

Kaikilla potilailla IVIg:n annosteleminen edellyttää:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsan erityksen seuraamista
- seerumin kreatiniinipitoisuuden seuraamista
- loop-diureettien samanaikaisen käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vakavuusasteesta.

Infuusioreaktio

Tietyt haittavaikutukset (esim. päänsärky, punastelu, vilunväristykset, lihaskipu, vinkuva hengitys, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja alhainen verenpaine) voivat olla yhteydessä infuusionopeuteen. On noudatettava tarkoin kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta. Potilaita on seurattava tarkoin, ja infuusion aikana mahdollisesti esiintyviä oireita on havainnoidava huolellisesti.

Haittavaikutuksia voi esiintyä useammin:

- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvinaisissa tapauksissa, kun ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävä valmiste vaihdetaan toiseen tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.
- potilaalla on hoitamaton infektio tai taustalla krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia voi kehittyä potilaille,

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on anti-IgA-vasta-aineita
- jotka ovat sietäneet edellisen hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

IVIg-annostelun ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverisuonitapahtuman (mukaan lukien aivoinfarktin), keuhkoembolian ja syvien laskimotukosten välisestä yhteydestä on kliinistä näyttöä. Sen arvellaan liittyvän veren viskositeetin suhteelliseen nousuun, kun riskipotilaille annetaan suurella annosnopeudella immunoglobuliinia. On oltava erityisen varovainen, kun IVIg-hoitoa ja infuusiota määrätään ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on ennestään tromboottisia riskitekijöitä. Tällaisia tekijöitä ovat korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, anamneesissa verisuonisairaudet tai verisuonitukokset, hankittu tai peritty tromboositaipumus, pitkään liikkumattomana olo, vaikea hypovolemia sekä veren viskositeettia lisäävät sairaudet.

Potilaille, joilla on riski saada tromboembolisia haittavaikutuksia, IVIg-valmisteita pitää infusoida pienimmällä toteutettavissa olevalla nopeudella ja annoksella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

IVIg-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Useimmissa tapauksissa on tunnistettu riskitekijöitä, kuten aiempi munuaisten vajaatoiminta, diabetes, hypovolemia, ylipaino, samanaikaiset nefrotoksiset lääkkeet tai yli 65 vuoden ikä.

Munuaisten toimintaan liittyviä tunnuslukuja on arvioitava ennen IVIg-infuusiota, erityisesti potilailla, joilla arvellaan mahdollisesti olevan suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, ja uudelleen sopivin väliajoin. Jos potilaalla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä antaa laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta. Munuaisten vajaatoiminnan tapauksessa IVIg-hoidon keskeyttämistä on harkittava.

Munuaisten vajaatoimintaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu monien hyväksytyjen IVIg-valmisteiden käytön yhteydessä, jotka sisältävät erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia. Valmisteet, joissa käytetään stabilointiaineena sakkaroosia, muodostivat suhteettoman suuren osan raportoiduista tapauksista. Riskipotilaiden kohdalla voidaan harkita sellaisten IVIg-valmisteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Panzyga ei sisällä sakkaroosia, maltoosia tai glukoosia.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu ilmenneen IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa yleensä muutaman tunnin - 2 päivän kuluttua IVIg-hoidosta. Aivoselkäydinnesteestä otetut näytteet ovat usein positiivisia runsassoluisuuden suhteen, soluja on jopa useita tuhansia

kuutiomillimetriä kohti, valtaosa eriasteisia granulosityttejä, ja proteiinitasot ovat kohonneet jopa useisiin satoihin milligrammoin desilitraa kohti.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä saattaa ilmetä useammin korkea-annoksisen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla tällaisia merkkejä ja oireita ilmenee, on tehtävä neurologinen tutkimus, myös aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta aivokalvotulehduksen muut syyt voidaan sulkea pois.

IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS:n oireet muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyyttistä anemiaa. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyyttisten oireiden varalta. (ks. kohta 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Ohimenevää neutrofiilimäärän laskua ja/tai neutropeniakohtauksia, joskus vakavia, on raportoitu IVIg-hoidon jälkeen. Tämä tapahtuu tyypillisesti tunteja tai päiviä IVIg-annostelun jälkeen ja häviää itsestään 7–14 vuorokauden kuluessa.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIg:tä saaneilla potilailla on raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoödeemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)]. TRALI:lle ovat ominaisia vakava hapenpuute, hengenahdistus, tiheä hengitys, syanoosi, kuume ja alentunut verenpaine. TRALI:n oireet kehittyvät tyypillisesti verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirrosta, usein 1–2 tunnin kuluttua. Siksi IVIg:tä saavia potilaita on seurattava, ja IVIg-infuusio on välittömästi keskeytettävä, jos keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. TRALI on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

Vaikutukset serologisten määritysten tuloksiin

Immunoglobuliinin antamisen jälkeen erilaisten passiivisesti siirrettyjen vasta-aineiden määrä potilaan veressä nousee lyhytaikaisesti, ja se voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa määrittelyissä.

Punasoluantigeeneihin, kuten A, B ja D, kohdistuva vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineita mittaaviin serologisiin määrittelyihin, esim. suoraan antiglobuliinikokeeseen (DAT, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettavien lääkkeiden välityksellä tapahtuvien infektioiden tartuntavaaran estämiseksi on käytössä yhteisesti sovittuja toimintatapoja. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien testaaminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä tehokkaat valmistuksen aikaiset vaiheet, jotka inaktivoivat / poistavat viruksia. Näistä varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan; näitä ovat esimerkiksi immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV). Menetelmät eivät välttämättä tehoa vaipattomiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavia kliinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja oletetaan myös, että valmisteen sisältämällä vasta-aineilla on tärkeä osuus virusturvallisuuden kannalta.

Tärkeää tietoa joistakin Panzyga-valmisteen ainesosista

Tämä lääkevalmiste sisältää 69 mg natriumia per 100 ml:n pullo, mikä vastaa 3,45 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien, heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhka-, vihuri- ja vesirokko- sekä sikotautirokotteiden tehoa vähintään 6 viikon ja jopa 3 kuukauden ajan. Tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen on odotettava kolme kuukautta ennen rokottamista elävällä heikennetyllä virusrokotteella. Tuhkarokon kohdalla heikentynyt teho saattaa kestää jopa vuoden. Siksi tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden vasta-ainepitoisuus olisi syytä tarkistaa.

Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaisen käytön välttäminen.

Pediatriset potilaat

Luetellut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ja siksi sitä pitää antaa vain varoen raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. IVIg-valmisteiden tiedetään läpäisevän ihmisen istukan, enenevässä määrin 3. raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineilla saadun kliinisen kokemuksen perusteella haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiöön tai vastasyntyneeseen ei ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

Kliininen kokemus immunoglobuliinien käytöstä viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Panzyga-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden, jotka saavat hoidon aikana haittavaikutuksia, on kuitenkin odotettava niiden häviämistä ennen kuin ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien aiheuttamiin haittavaikutuksiin (alenevassa esiintymisjärjestyksessä) lukeutuvat (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, alhainen verenpaine ja kohtalainen alaselkäkipu
- ohimenevät hemolyytiset reaktiot erityisesti veriryhmiin A, B ja AB kuuluvilla potilailla ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyytinen anemia
- (harvoin) äkillinen verenpaineen aleneminen ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, silloinkin kun potilas ei ole osoittanut yliherkkyyttä aiempien antojen yhteydessä

- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (ml. ihon punahukka – esiintymistiheys tuntematon)
- (hyvin harvoin) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivoinfarkti, keuhkoembolia, syvät laskimotukokset
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut korjaantuva (reversible) aseptinen meningiitti
- tapauksia, joissa seerumin kreatiniinipitoisuus on kohonnut, ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI).

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Alla esitetty taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmän mukainen (elinjärjestelmäluokka ja *preferred term*).

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan yleisen tavan mukaisesti: 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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty jokaisessa elinluokassa vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Lääkkeen haittavaikutusten esiintymistiheys Panzyga-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka järjestyksen mukaan:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys infuusiota kohti	Esiintymistiheys potilasta kohti
Veri ja imukudos	Hemolyysi†, anemia, leukopenia	Melko harvinainen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen	Hyvin yleinen
	Aseptinen aivokalvontulehdus, hypestesia, huimaus	Melko harvinainen	Yleinen
Silmät	Silmien kutina	Melko harvinainen	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	Melko harvinainen	Yleinen
Sydän	Takykardia	Melko harvinainen	Yleinen
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	Melko harvinainen	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen	Hyvin yleinen
	Oksentelu, vatsakipu, epämukava tunne vatsassa	Melko harvinainen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihaskipu, muskuloskeletaallinen kipu tai jäykkyys	Melko harvinainen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset, rintakipu, kipu, paleleminen, heikkous, väsymys, infuusiokohdan kutina	Melko harvinainen	Yleinen
Tutkimukset	Kohonnut maksaentsyymiarvo	Melko harvinainen	Yleinen

† subkliininen tapaus

Seuraavat reaktiot on raportoitu Panzygan kaappaantulon jälkeen.

Kaappaantulon jälkeen raportoitujen reaktioiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka järjestyksen mukaan:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Tuntematon
Hermosto	Hypestesia, parestesia, vapina	Tuntematon
Sydän	Takykardia	Tuntematon
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä, hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	Eryteema, kutina, ihottuma, urtikaria	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihasspasmit, niskakipu, kipu raajoissa	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, epämukava tunne rinnassa, rintakipu, väsymys, olon tuntuminen kuumalta, huonovointisuus	Tuntematon

Seuraavia reaktioita on raportoitu esiintyneen IVIg-hoidon yhteydessä ja voi esiintyä myös Panzyga-valmisteen antamisen jälkeen:

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
Veri ja imukudosis	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Anafylaktoidinen reaktio, angioneuroottinen turvotus, kasvojen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteylikuormitus, (pseudo)hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Levottomuus, sekavuustila, hermostuneisuus
Hermosto	Aivoverisuonitapahtuma, kooma, tajunnan menetys, kouristus, enkefalopatia, migreeni, puhehäiriö, valonarkuus
Sydän	Sydänpysähdys, angina pectoris, bradykardia, sydämentykytykset, sinerrys
Verisuonisto	Ääreisverenkierron heikentyminen tai lama, laskimotulehdus, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityslama, apnea, äkillinen hengitysvajaus, keuhkoödeema, bronkospasmi, hypoksia, hengityksen vinkuna
Maksa ja sappi	Maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudosis	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermolyysi, ihon kesiminen, ekseema, (rakkulainen) dermatiitti, alopesia
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaiskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktio injektiokohdassa, kuumat aallot, flunssan kaltaiset oireet, punastuminen, turvotus, letargia, kuumottava tunne, liikkahikoilu
Tutkimukset	Positiivinen Coombsin suora koe, punasolujen sedimentaationopeuden kohoamista osoittava väärä positiivinen tulos, happisaturaation lasku

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, esimerkiksi yliherkkyysoireyhtymä, tromboembolia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä ja hemolyytinen anemia, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuusaste oli lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin, erityisesti riskipotilailla, mukaan lukien iäkkäät potilaat tai sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali immunoglobuliini, immunoglobuliini, iv, ATC-koodi: J06B A02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG), ja siinä on laaja vasta-ainekirjo erilaisia tartunnanaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita esiintyy normaalipopulaatiossa. Se on tavallisesti valmistettu plasmapoolista, johon on yhdistetty vähintään 1 000 luovuttajan plasmaa. Siinä oleva immunoglobuliini G:n alaluokkien jakauma vastaa hyvin pitkälti natiivin ihmisplasmaan vastaavaa jakaumaa. Asianmukaiset annokset tätä lääkettä voivat palauttaa epänormaalien matalat immunoglobuliini G -pitoisuudet takaisin normaalialueelle.

Vaikutusmekanismia muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei ole tarkkaan selvitetty.

Kliiniset tutkimukset

Prospektiivisessa, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa oli mukana 51 *primaaria immunipuutosta* sairastavaa potilasta. Potilaita otettiin kolmeen ikäryhmään (≥ 2 -vuotiaat ja alle 12-vuotiaat, ≥ 12 -vuotiaat ja alle 16-vuotiaat ja ≥ 16 -vuotiaat ja ≤ 75 -vuotiaat). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli vakavien bakteeri-infektioiden esiintyminen hoidon aikana potilasvuotta kohti. Potilaat saivat tämän tutkimuksen aikana yhteensä 17 tai 13 Panzyga-infusiota riippuen siitä, käytettiinkö 3 vai 4 viikon annosväliä. Annos oli 0,2–0,8 g/kg, ja annoksen infuusionopeudet kasvoivat, enimmäisnopeus oli 0,08 ml/kg/min. Kaksi potilasta sai 4 vakavaa bakteeri-infektiota. Kaikkiaan 50,2 potilasaltistusvuoden perusteella tämän ensisijaisen päätetapahtuman tulos oli 0,08 vakavaa bakteeri-infektiota/altistusvuosi, kun 99 % luottamusvälin ylempi rajakohta oli 0,5. Myös muut altistusvuotta kohti lasketut tehoa kuvaavat parametrit, kuten muut infektiot ja päivät, jolloin käytettiin antibioottia, infektiosta johtuvat poissaolot koulusta tai työpaikalta

ja päivät sairaalahoidossa, olivat linjassa muista, aiemmin kehitetyistä IVIg-valmisteista julkaistujen tietojen kanssa.

Tätä tutkimusta seurasi jatkotutkimus, joka tehtiin Panzyga-valmisteen siedettävyyden arvioimiseksi, kun sitä annosteltiin suuremmilla infuusionopeuksilla (0,08 ml/kg/min - 0,14 ml/kg/min). Kaikkiaan tutkimukseen otettiin 21 potilasta. Valmiste oli hyvin siedetty, ja kaikki potilaat olivat suunnitellusti mukana tutkimuksen loppuun asti. Tutkimuslääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia raportoitiin kahdella lapsella ja kahdella aikuisella; yleisimmin raportoituja reaktioita olivat pahoinvointi ja päänsärky.

Toisessa prospektiivisessä, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa oli mukana 40 vähintään 12 kuukauden ajan *idiopaattista trombosytopeniaa* sairastanutta potilasta. Potilaat saivat 1 g/kg annoksen päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä. EMA:n ohjeiston mukaisen vaihtoehdoisen vasteen määritelmä oli verihiutalemäärän kasvu arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$ ja lähtötason verihiutalemäärän vähintään kaksinkertaistuminen, joka vahvistettiin vähintään kahtena erillisenä ajankohtana vähintään 7 päivän välein, ja ei verenvuotoa. Vaihtoehtoinen vaste havaittiin 24 potilaalla (66,7 %).

EMA:n ohjeiston mukaisen täydellisen vasteen määritelmä oli verihiutalemäärä $\geq 100 \times 10^9/l$ vähintään kahdella vastaanottokäynnillä vähintään 7 päivän välein ilman uusia verenvuotoja. Täydellinen vaste havaittiin 18 potilaalla (50,0 %).

Vaihtoehdoisen/täydellisen vasteen todettiin hävinneen, jos näiden kriteerit täyttyivät, mutta heikentyivät myöhemmin verihiutalemäärän laskiessa $< 30 \times 10^9/l$ (vaihtoehtoinen vaste) tai $< 100 \times 10^9/l$ (täydellinen vaste) tai alle kaksinkertaisen lähtötason tai jos esiintyi verenvuotoa. Mitä tulee vaihtoehdoisen vasteen häviämiseen, 11 potilasta 24 vaihtoehdoisen vasteen kriteerit täyttäneestä potilaasta (45,8 %) oli menettänyt vasteen. Täydellinen vaste hävisi 14 potilaalta 18 täydellisen vasteen kriteerit täyttäneestä potilaasta (77,8 %).

Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot, ks. kohta 4.8.

Pediatriset potilaat

Haittatapahtumia saaneiden lasten ja nuorten osuus ei ollut merkittävästi erilainen kuin aikuisilla. Elinjärjestelmäluokkaan ”Infektiot” liittyvät haittatapahtumat olivat kaikissa ikäryhmissä haittatapahtumista yleisimpiä; raportoitujen tapausten prosenttiosuus oli kuitenkin lapsilla ja nuorilla suurempi. Sama ero huomattiin ruoansulatuselimistöön liittyvissä haittatapahtumissa. Huomattiin myös, että lapsipotilaiden ryhmässä oli suurempi prosenttiosuus elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudokset” liittyviä haittatapahtumia.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen normaali immunoglobuliinin hyötyosuus on täydellinen ja laskimoon annon jälkeen välittömästi käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa. Se jakautuu verraten nopeasti plasman ja ekstravaskulaarisen nesteen välillä, ja intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan tasapainotila noin 3–5 päivän kuluttua.

Panzyga-valmisteen puoliintumisaika on keskimäärin 26–39 päivää. Tämä puoliintumisaika voi vaihdella potilaiden välillä, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG:t ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteelijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisten tutkimusten tulokset eri pediatriassa ikäryhmissä aikuisiin verrattuna on koottu yhteen seuraavassa taulukossa.

Yhteenveto: Panzyga-valmisteen kokonais-IgG:n farmakokineettiset tunnuspiirteet eri ikäryhmittäin jaoteltuina (mediaaniarvot)

Para- metri	Yksik- kö	Pediatriiset potilaat		Aikuiset	Kaikki ikäryhmät
		Lapset	Nuoret		
		≥ 2 -< 12 vuotta	≥ 12 -< 16 vuotta	≥ 16 - ≤ 75 vuotta	
		N= 13	N= 12	N= 26	N= 51
C_{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C_{min} [alue]	g/l	10,7 [7,2 - 16,8]	9,3 [7,4 - 20,4]	10,1 [6,8 - 20,6]	9,9 [6,8 - 20,6]
AUC_{0-tau}	h•g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	päivää	36	33	37	36

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat normaaleja ihmiskehon rakenneosia.

Panzyga-valmisteen turvallisuus on osoitettu koe-eläimissä useissa farmakologista turvallisuutta (sydämeen ja verisuoniin ja hengitykseen liittyvät sekä bronkospasmeja aiheuttavat vaikutukset, verihyytymiä mahdollisesti aiheuttavat vaikutukset) ja toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (akuutti toksisuus, paikallinen siedettävyyden). Farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei voida tehdä koe-eläimillä, koska heterologisia proteiineja vastaan kehittyy häiritseviä vasta-aineita. Koska kliinisen kokemuksen perusteella ei ole näyttöä immunoglobuliinien mahdollisesta karsinogeenisuudesta, kokeellisia geenitoksisuutta/karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia muilla lajeilla ei tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei myöskään muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistetta voidaan säilyttää yli 8 °C:n ja alle 25 °C:n lämpötilassakahdentoista kuukauden ajan ilman, että sitä siirretään tänä aikana jääkaappiin, ja se on hävitettävä, jos sitä ei tänä aikana ole käytetty.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

Pakkauskootti:
1 g 10 ml:ssa 20 ml:n injektio-pullossa

2,5 g	25 ml:ssa	30 ml:n injektiopullossa
5 g	50 ml:ssa	70 ml:n pullossa
6 g	60 ml:ssa	70 ml:n pullossa
10 g	100 ml:ssa	100 ml:n pullossa
3 x 10 g	3 x 100 ml:ssa	100 ml:n pullossa
20 g	200 ml:ssa	250 ml:n pullossa
3 x 20 g	3 x 200 ml:ssa	250 ml:n pullossa
30 g	300 ml:ssa	300 ml:n pullossa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektiopullot/pullot on tehty tyypin II lasista ja suljettu bromobutyylimuovipillillä sekä sinetöity alumiinikorkeilla, joissa on ”flip off” -sinetti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on otettava huoneenlämpöön tai ruumiinlämpöön ennen käyttöä.

Liuksen on oltava kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankellertävä.

Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa, ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Koska bakteerikontaminaatio on mahdollinen, jäljelle jäänyt sisältö on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33403

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.3.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.2.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Panzyga 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin.....100 mg
(Renhet minst 95 % IgG)

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska med 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska med 60 ml innehåller: 6 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska med 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska med 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska med 300 ml innehåller: 30 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG1 65 %

IgG2 28 %

IgG3 3 %

IgG4 4 %

Maximalt IgA innehåll är 300 mikrogram/ml.

Framställt av plasma från humana donatorer.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 69 mg natrium per 100 ml, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller lätt opaliserande och färglös till svagt gul. Lösningens pH är 4,5 till 5,0 och osmolaliteten är ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt barn och ungdomar (0 till 18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visat specifik antikroppsbrist, s.k. PSAF (proven specific antigen failure)* eller IgG-serumnivåer på < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att åstadkomma en minst 2-faldig ökning i IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner.

Immunmodulering hos vuxna samt barn och ungdomar (0 till 18 år) vid:

- Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller för korrigerande av trombocytantalet före kirurgi
- Guillain Barrés syndrom
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbristtillstånd.

Dosering

Dosen och doseringen beror på indikationen.

Dosen kan behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga och överviktiga patienter. Hos överviktiga patienter bör dosen baseras på den fysiologiska standardkroppsvikten.

Följande doseringar ges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom (PID)

Doseringen bör uppnå ett dalvärde av IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Tre till sex månaders behandling krävs för att jämvikt (steady-state IgG-nivåer) ska uppnås. Den rekommenderade startdosen är 0,4-0,8 g/kg som engångsdos, följt av minst 0,2 g/kg var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett dalvärde på 6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet vid uppnådd jämvikt varierar mellan 3-4 veckor.

IgG-dalvärdet bör mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det vara nödvändigt att höja dosen och försöka sikta på högre dalvärden.

Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

IgG-dalvärdet bör mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner; en ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion, en minskning av dosen kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)

Det finns två alternativa behandlingsregimer:

- 0,8-1 g/kg dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg dagligen i två till fem dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain Barrés syndrom

0,4 g/kg varje dag i 5 dagar (eventuell upprening av dosering vid återfall).

Kawasakis sjukdom

2,0 g/kg ska ges som engångsdos. Patienterna ska samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd.

Underhållsdoser:

1 g/kg under 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar på behandlingen och underhållsbehandlingen. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg givet under 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var 4:e till var 8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i nedanstående tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi		
Primära immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2-0,4 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Immunomodulering		
Primär immunologisk trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	under 2-5 dagar i följd varannan till var 4:e vecka eller var 4:e till var 8:e vecka i 2-5 dagar

Pediatrik population

Doseringen för barn och ungdomar (0 till 18 år) skiljer sig inte från den för vuxna, eftersom doseringen för varje indikation bestäms av kroppsvikt och justeras efter det kliniska svaret vid ovan nämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga belägg för att en dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,6 ml/kg/timme i 30 minuter. Se avsnitt 4.4. Om biverkningar inträffar måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Om läkemedlet tolereras väl kan administreringshastigheten gradvis ökas till maximalt 4,8 ml/kg/timme.

Hos PID patienter, som tolererat en infusionshastighet på 4,8 ml/kg/timme väl, kan hastigheten gradvis ökas ytterligare till högst 8,4 ml/kg/timme.

För att infundera läkemedel som kan finnas kvar i infusionslangen i slutet av infusionen kan slangen spolas med antingen 0,9 % koksaltlösning eller 5 % glukoslösning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4 och 6.1).

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA eftersom administrering av ett läkemedel innehållande IgA kan orsaka en anafylaktisk chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt i patientens journal.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt infundera produkten långsamt (0,6-1,2 ml/kg/timme).
- övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som första gången får humant normalt immunglobulin, patienter som byter från en annan IVIg-produkt, eller när det har gått lång tid sedan föregående infusion, ska övervakas under den första infusionen och i en timme därefter, för att man ska upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter krävs följande vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusion påbörjas
- övervakning av urinproduktion
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loopdiuretika (se avsnitt 4.5).

Om biverkningar uppstår måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsreaktioner

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggsmärta, illamående och hypotoni) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastighet som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas noggrant och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid produktbyte av humant normalt immunglobulin eller när det har gått lång tid sedan den senaste infusionen
- hos patienter med en obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaktisk chock kan utvecklas hos patienter

- med ej mätbart IgA som har antikroppar mot IgA
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Vid chock ska standardbehandling för chock tillämpas.

Tromboembolism

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebrovasculära händelser (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser, vilka antas ha samband med en relativ ökning av blodets viskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och till patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus, och vaskulär sjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långa perioder av immobilitet, patienter med svår hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter med risk för tromboemboliska biverkningar ska IVIg produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som fått IVIg behandling. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom preexisterande njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotiska läkemedel eller ålder över 65 år.

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter med risk för akut njursvikt ska IVIg produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos. Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

Medan rapporterna om nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har haft samband med användning av många av de registrerade IVIg produkter som innehåller olika hjälpämnen såsom sackaros, glukos och maltos, har de som innehåller sackaros som stabiliseringsmedel stått för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos riskpatienter kan användning av IVIg produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Panzyga innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIg behandling. Syndromet debuterar vanligen några timmar upp till 2 dagar efter IVIg behandlingen. Analys av

cerebrospinalvätska visar ofta pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma med högre frekvens i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken eller symtom bör genomgå en noggrann neurologisk undersökning, inklusive studier av cerebrospinalvätska för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom loppet av några dagar utan följdverkningar.

Hemolytisk anemi

IVIg produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning på röda blodkroppar *in vivo*, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg behandling på grund av ökad sekvestrering av röda blodkroppar. IVIg mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys (se även avsnitt 4.8).

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning i antalet neutrofila leukocyter och/eller episoder med neutropeni, ibland svår, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta uppkommer vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administration och försvinner spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsorsakad akut lungskada (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har det förekommit vissa rapporter om icke-kardiogent lungödem [transfusion-related acute lung injury (TRALI)]. TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas och infusion av IVIg måste omedelbart avbrytas i händelse av lungbiverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar behandling på intensivvårdsavdelning.

Inverkan på serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av olika passivt överförda antikroppar i patientens blod ge falskt positiva resultat vid serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigen, t.ex. A, B och D kan interferera med vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkas av humant blod eller human plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus såsom HIV, HBV och HCV samt mot de icke höljeförsedda virusen HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner, och det antas också att antikroppsinnehållet ger ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Viktig information om några innehållsämnen i Panzyga

Detta läkemedel innehåller 69 mg natrium per 100 ml, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrik population

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan minska effekten av levande försvagade virusvaccinationer såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av denna produkt bör det gå 3 månader innan vaccination med levande försvagade virusvacciner görs. När det gäller mässling kan denna försämring kvarstå i upp till 1 år. Därför bör patienter som vaccineras mot mässling få sin antikroppsstatus kontrollerad.

Loop-diuretika

Undvik samtidig behandling med loop-diuretika.

Pediatrik population

Angivna interaktioner gäller för både vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Det ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg läkemedel har visats passera placenta och detta i ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att skadliga effekter kan förväntas på graviditetsförloppet eller på fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Panzyga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör inte framföra fordon eller använda maskiner förrän dessa gått över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (efter fallande frekvens) omfattar (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, ledvärk, lågt blodtryck och måttlig smärta i ländryggen
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B och AB och (sällsynta) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (sällsynta) plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare behandling
- (sällsynta) övergående kutana reaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (mycket sällsynta) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos
- fall av reversibel aseptisk meningit

- fall av förhöjt serumkreatinin och/eller uppkomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsorsakad akut lungskada (TRALI).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen som presenteras nedan är upprättad enligt MedDRA-systemets klassificering av organ.

Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras efter fallande allvarlighetsgrad inom varje organsystem.

Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Panzyga:

MedDRA-klassificering av organsystem:	Biverkning	Frekvens per infusion	Frekvens per patient
Blodet och lymfsystemet	Hemolys†, anemi, leukopeni	Mindre vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga	Mycket vanliga
	----- Aseptisk meningit, hypoestesi, yrsel	Mindre vanliga	Vanliga
Ögon	Kliande ögon	Mindre vanliga	Vanliga
Öron och balansorgan	Smärta i öronen	Mindre vanliga	Vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mindre vanliga	Vanliga
Blodkärl	Hypertoni	Mindre vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga	Mycket vanliga
	----- Kräkningar, buksmärta, obehagskänsla i buken	Mindre vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta eller stelhet	Mindre vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Vanliga	Mycket vanliga
	----- Frossa, bröstsmärta, smärta, känna sig frusen, asteni, trötthet, klåda vid infusionsstället	Mindre vanliga	Vanliga
Undersökningar	Förhöjda leverenzymmer	Mindre vanliga	Vanliga

† subkliniskt fall

Följande biverkningar har rapporterats med Panzyga efter marknadsföring.

Frekvens för reaktioner rapporterade efter marknadsföring kan inte beräknas från tillgängliga data.

MedDRA-klassificering av organsystem:	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Ångest	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Hypestesi, parestesi, tremor	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Ingen känd frekvens
Blödkärl	Hypertoni	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Erytema, pruritus, utslag, klåda	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelspasmer, nacksmärta, smärta i extremiteter	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, obehag i bröstet, bröstsmärta, trötthet, värmekänsla, sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens

Följande reaktioner har rapporterats med IVIg behandling och kan även förekomma efter behandling med Panzyga:

MedDRA-klassificering av organsystem:	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Pancytopeni
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, ansiktsödem
Metabolism och nutrition	Vätskeöverbelastning, (pseudo)-hyponatremi
Psykiska störningar	Agitation, förvirringstillstånd, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, koma, medvetslöshet, krampanfall, encefalopati, migrän, talsvårigheter, ljuskänslighet
Hjärtat	Hjärtstillestånd, angina pectoris, bradykardi, palpitationer, cyanos
Blodkärl	Perifer cirkulationssvikt eller cirkulationskollaps, veninflammation, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningssvikt, apné, akut andnödssyndrom, lungödem, bronkospasm, hypoxi, väsende andning
Lever och gallvägar	Leverdysfunktion
Hud och subkutan vävnad	Steven-Johnsons syndrom, epidermolys, fjällande hud, eksem, (bullös) dermatit, håravfall
Njurar och urinvägar	Njursmäta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället, blodvallningar, influensaliknande symtom, rodnad, ödem, letargi, svidande känsla, hyperhidros
Undersökningar	Positivt direkt Coombs test, falskt hög blodsänka, minskad syremättnad

Beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar såsom överkänslighetsreaktioner, tromboemboli, akut njursvikt, aseptiskt meningitsyndrom och hemolytisk anemi finns i avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar var samma för barn som för 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till vätskeöverbelastning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant normalt immunglobulin för intravenös användning, ATC kod: J06B A02.

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot smittämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG antikroppar som finns hos normalpopulationen. Det framställs vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 givare. Fördelningen av immunglobulin G subklasser motsvarar fördelningen i normal human plasma. Lämpliga doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normalnivån.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd.

Kliniska studier

En prospektiv, öppen, icke kontrollerad studie genomfördes med 51 patienter med primär immunbristsjukdom. Patienterna rekryterades till tre åldersgrupper (≥ 2 till < 12 år, ≥ 12 till < 16 år och ≥ 16 till ≤ 75 år). Det primära effektmåttet i studien var incidensen av allvarliga bakteriella infektioner (SBI) per behandlat personår. Patienter fick totalt 17 eller 13 infusioner av Panzyga under studien, beroende på om den regelbundna behandlingen gavs med 3 respektive 4 veckors mellanrum. Dosen var 0,2-0,8 g/kg vilken gavs med ökande infusionshastighet upp till högst 0,08 ml/kg/min. Två patienter upplevde 4 SBI. Det primära effektmåttet var 0,08 SBI/patientexponeringsår av totalt 50,2 patientexponeringsår med en övre gräns för 99 % konfidensintervall på 0,5. Andra effektparametrar beräknade med hjälp av patientexponeringsår, t.ex. andra infektioner och dagar med antibiotikaanvändning, frånvaro från arbete och skola samt sjukhusinläggning p.g.a. infektion, var också i linje med vad som har publicerats för andra tidigare utvecklade intravenösa immunglobuliner.

Denna studie följdes av en förlängningsstudie som genomfördes för att utvärdera tolerabiliteten av Panzyga givet med högre infusionshastigheter (från 0,08 ml/kg/min upp till 0,14 ml/kg/min). Totalt inkluderades 21 patienter. Läkemedlet tolererades väl och alla patienter avslutade studien som planerat. Studieläkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades hos 2 barn och 2 vuxna. De vanligaste biverkningarna var illamående och huvudvärk.

Ytterligare en prospektiv, öppen, icke kontrollerad studie genomfördes med 40 patienter med idiopatisk trombocytopen purpura som varade i minst 12 månader. Patienter fick en dygnsdos på 1 g/kg i 2 dagar i följd. Alternativ respons (AR) enligt EMAs riktlinjer definierades som ett ökat antal trombocyter till $\geq 30 \times 10^9/l$ och till minst det dubbla antalet från baseline, bekräftat vid minst två separata mätillfällen med minst 7 dagars mellanrum, och frånvaro av blödning. En AR observerades hos 24 patienter (66,7 %).

Komplett response (CR), enligt EMAs riktlinjer definierades som $\geq 100 \times 10^9/l$ trombocyter, vilket ska uppnås vid minst två separata besök med minst 7 dagars mellanrum utan nya blödningar. CR observerades hos 18 patienter (50,0 %).

Utebliven AR/CR användes om kriterierna för AR/CR uppfylldes men därefter försämrades, mätt som ett minskat antal trombocyter till $< 30 \times 10^9/l$ (AR) eller $< 100 \times 10^9/l$ (CR) eller ett minskat antal trombocyter till mindre än det dubbla från baseline eller inträffad blödning. Vad gäller utebliven AR hade 11 av 24 patienter (45,8 %) som uppfyllde AR kriterierna en utebliven respons. Utebliven CR sågs hos 14 av 18 patienter (77,8 %) som uppfyllde CR kriterierna.

Säkerhetsinformation från kliniska studier finns i avsnitt 4.8.

Pediatrik population

Inga större skillnader sågs för andelen barn och ungdomar med biverkningar jämfört med vuxna. Biverkningar relaterade till organklassen ”infektioner och infestationer” var de vanligaste biverkningarna i alla åldersgrupper. De rapporterades dock med en högre frekvens hos barn och ungdomar. Samma skillnad noterades för gastrointestinala biverkningar. Det kunde också konstateras att en högre andel patienter i barnåldersgruppen hade biverkningar i organklassen ”hud och subkutan vävnad”.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska. Efter ungefär tre till fem dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

Panzyga har en genomsnittlig halveringstid på cirka 26-39 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ned i celler som tillhör det retikuloendoteliala systemet.

Pediatrik population

Resultaten från de farmakokinetiska studierna i de olika pediatrika åldersgrupperna sammanfattas i nedanstående tabell, jämfört med vuxna.

Översikt över farmakokinetiska parametrar för totalt IgG för Panzyga fördelat mellan olika åldersgrupper (medianvärden)

Parameter	Enhet	Pediatrik population		Vuxna	Alla åldersgrupper
		Barn	Ungdomar		
		≥ 2 till < 12 år	≥ 12 till < 16 år	≥ 16 till ≤ 75 år	
C_{max}	g/l	N= 13 18,6	N= 12 19,3	N= 26 17,1	N= 51 18,2
C_{min} [intervall]	g/l	10,7 [7,2-16,8]	9,3 [7,4-20,4]	10,1 [6,8-20,6]	9,9 [6,8-20,6]
AUC_{0-tau}	h•g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	dagar	36	33	37	36

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i mänskroppen.

Säkerhet för Panzyga har visats i flera prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi (kardiovaskulära, respiratoriska och bronkospastiska effekter, trombogen potential) och i toxicitetsstudier (akut toxicitet, lokal tolerans). Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Djurstudier avseende toxicitet efter upprepad dosering, gentoxicitet och reproduktionstoxikologiska effekter går inte att genomföra på grund av induktion av och interferens med antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner. Eftersom klinisk erfarenhet inte ger några belägg för karcinogen potential hos immunglobuliner, har inga experimentella studier avseende gentoxicitet/karcinogenicitet utförts i heterogena arter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och inte heller med andra IVIG-produkter.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan förvaras vid temperaturer mellan 8 °C och 25 °C i upp till 12 månader. Vid sådan förvaring får läkemedlet inte sättas tillbaka i kylskåp och måste kasseras om det inte används därefter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

1 g	i 10 ml	i en 20 ml injektionsflaska
2,5 g	i 25 ml	i en 30 ml injektionsflaska
5 g	i 50 ml	i en 70 ml flaska
6 g	i 60 ml	i en 70 ml flaska
10 g	i 100 ml	i en 100 ml flaska
3 x 10 g	i 3 x 100 ml	i en 100 ml flaska
20 g	i 200 ml	i en 250 ml flaska
3 x 20 g	i 3 x 200 ml	i en 250 ml flaska
30 g	i 300 ml	i en 300 ml flaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsflaskorna/flaskorna är tillverkade av typ II glas med proppar av bromobutylgummi och förseglade med snäpplock av aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet ska anta rums- eller kroppstemperatur före användning.

Lösningen ska vara klar eller lätt opaliserande och färglös eller svagt gul.

Använd inte lösningar som är grumliga eller har utfällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

På grund av risken för mikrobiell kontamination ska eventuellt kvarvarande innehåll kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33403

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.3.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 4.2.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.1.2022