

## 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):

IgG<sub>1</sub> 65 %

IgG<sub>2</sub> 28 %

IgG<sub>3</sub> 3 %

IgG<sub>4</sub> 4 %

Tuhkarokkon IgG-vasta-aineen minimitaso on 9 IU/ml.

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  $\geq 240$  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

Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista tai sen jälkeen aikuisille, lapsille tai nuorille (0–18-vuotiaille), joilta puuttuu immuunisuoja tuhkarokkoa vastaan ja joille aktiivinen immunisaatio on vasta-aiheista tai sitä ei suositella.

On myös huomioitava viralliset suositukset ihmisen immunoglobuliinin laskimoon annetusta käytöstä tuhkarokon profylaksissa ennen altistusta tai sen jälkeen sekä aktiivisessa immunisaatiossa.

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

IVIg-hoito pitää aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta immuunijärjestelmän häiriöiden hoidosta.

### Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

Annos voi olla tarpeen valita yksilöllisesti kullekin potilaalle farmakokinetikasta 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.

### *Korvaushoito sekundaarisissa vasta-ainepuutoksissa (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 infektioilta: jatkuvasta infektiosta kärsivillä potilailla nostaminen voi olla tarpeen tai annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilas pysyy infektiovapaana.

### Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista tai sen jälkeen

#### Profylaksi altistuksen jälkeen

Jos potilas, jolta puuttuu immuunisuoja, on altistunut tuhkarokolle, 0,4 g/kg:n annoksella, joka annetaan heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa altistuksesta, tulisi saavuttaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 2 viikoksi. Seerumitasot on tarkistettava ja dokumentoitava 2 viikon kuluttua. 0,4 g/kg:n lisäannos, joka toistetaan kerran 2 viikon kuluttua, on ehkä tarpeen > 240 mIU/ml:n seerumitason ylläpitämiseksi.

Jos PID/SID-potilas on altistunut tuhkarokolle ja saa säännöllisesti IVIg-infuusioita, kannattaa harkita ylimääräisen IVIG-annoksen antamista heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa altistumisesta. 0,4 g/kg:n annoksella tulisi saavuttaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 2 viikoksi.

#### Profylaksi ennen altistumista

Jos PID/SID-potilas, jolla on riski altistua tuhkarokolle, saa alle 0,53 g/kg:n IVIG-ylläpitoannoksen 3–4 viikon välein, tätä annosta on lisättävä kerran arvoon 0,53 g/kg. Tämän tulisi antaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 22 päiväksi infuusion jälkeen.

### Immunomodulaatio seuraavissa tapauksissa:

#### *Primaarinen immuunitrombositopenia*

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 asetyyylisalisyylihappohoitoa.

#### *Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia*

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 ylläpitoasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

#### *Multifokaalinen motorinen neuropatia*

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

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 ylläpitoasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Annossuosituksset on koottu seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito:		
Primäärit vasta- ainepuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg  Ylläpiteros: 0,2–0,8 g/kg	joka 3.–4. viikko
Sekundääriset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)	0,2–0,4 g/kg	joka 3.–4. viikko
Tuhkarokon profylaksi ennen altistusta / sen jälkeen		
Tuhkarokon profylaksi altistuksen jälkeen potilailla, joilta puuttuu immuunisuoja	0,4 g/kg	Heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa, mahdollisesti toistetaan kerran 2 viikon kuluttua tuhkarokon vasta-aineiden seerumitason > 240 mIU/ml ylläpitämiseksi
Tuhkarokon profylaksi altistuksen jälkeen PID/SID-potilailla	0,4 g/kg	Ylläpiterohoidon lisäksi, annetaan lisäannoksena 6 päivän kuluessa altistumisesta
Tuhkarokon profylaksi ennen altistusta PID/SID-potilailla	0,53 g/kg	Jos potilas saa alle 0,53 g/kg:n ylläpiterosannoksen 3–4 viikon välein, <u>tätä annosta on lisättävä kerran arvoon 0,53 g/kg.</u>
Immunomodulaatio:		
Primääri immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1 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 asetyyliisalisyylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg  Ylläpiteros: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän ajan  joka 3. viikko jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg  Ylläpiteros: 1 g/kg  tai  2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana  joka 2.–4. viikko  tai  joka 4.–8. viikko jaettuina annoksina 2– 5 päivän aikana

#### *Pediatriset potilaat*

Annustus lapsille ja nuorille (0–18 vuotta) ei eroa aikuisten annostuksesta, koska annostus määräytyy kussakin käyttöaiheessa kehon painon mukaan ja se on sovitettava 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.

### Iäkkäät 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 % keittosuolaliuoksella tai 5 % dekstroosiliuoksella.

## **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 yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injektoimalla valmistetta aluksi hitaasti (0,6–1,2 ml/kg/h);
- potilaita seurataan huolellisesti oireiden varalta koko infuusiojakson 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 kontrolloidussa terveydenhuoltoympäristössä, jotta mahdolliset haittavaikutusten merkit havaitaan ja jotta varmistetaan, että akuuttihoitoa voidaan antaa välittömästi ongelmien ilmetessä. 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 vakavuudesta.

#### Infuusion liittyvä reaktio

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 havainnointava 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-annoksen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla tällaisia merkkejä ja oireita ilmenee, on tehtävä neurologinen tutkimus, myös aivoselkäydinnestetutkimukset, 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 hemolyysin. 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 hemolyysoireiden 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 valmisteeseen sisällyttämillä vasta-aineilla on tärkeä osuus virusturvallisuuden kannalta.

#### Natriumpitoisuus

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 lääkevalmisteeseen 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. 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

Koska tämän lääkevalmisteeseen käyttöä raskaana olevilla ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, sitä tulisi käyttää imettävillä äideillä vain varovaisuutta noudattaen. 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:

<b>MedDRA-elinjärjestelmä-luokka järjestyksen mukaan:</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys infuusiota kohti</b>	<b>Esiintymistiheys potilasta kohti</b>
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.

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka järjestyksen mukaan:</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
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:

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
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 on 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 tutkimuskeskukseen 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**

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin, erityisesti riskipotilailla, mukaan lukien vauvat, 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 epänormaalin 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 ( $\geq 2$ -vuotiaat ja alle 12-vuotiaat,  $\geq 12$ -vuotiaat ja alle 16-vuotiaat ja  $\geq 16$ -vuotiaat ja  $\leq 75$ -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**

### Imeytyminen

Ihmisen normaali immunoglobuliinin hyötyosuus on täydellinen ja laskimoon annon jälkeen välittömästi käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa.

### Jakautuminen

Se jakautuu verraten nopeasti plasman ja ekstravaskulaarisen nesteiden välillä, ja intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan tasapainotila noin 3–5 päivän kuluttua.

### Eliminaatio

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

### Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista / sen jälkeen

Kliinisiä tutkimuksia tuhkarokon profylaksista ennen altistusta / sen jälkeen ei ole tehty potilaille, joilta puuttuu immuunisuoja tuhkarokkoa vastaan.

Panzyga täyttää Center for Biologics Evaluation and Researchin (CBER) standardin mukaisen tuhkarokon vasta-aineiden vahvuusmäärityksen vähimmäisrajan 0,36 x. Annostus perustuu farmakokineettisiin laskelmiin, joissa huomioidaan kehon paino, veritilavuus ja immunoglobuliinien puoliintumisaika. Nämä laskelmat ennakoivat seuraavaa:

- Seerumin titteri 13,5 päivän kuluttua = 270 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg). Tämä antaa turvamarginaalin, joka on yli kaksi kertaa WHO:n suojatitteri 120 mIU/ml.
- Seerumin titteri 22 päivän kuluttua ( $t_{1/2}$ ) = 180 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg).
- Seerumin titteri 22 päivän kuluttua ( $t_{1/2}$ ) = 238,5 mIU/ml (annos: 0,53 g/kg – profylaksi ennen altistumista)

### 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 siedettävyys). 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 kehittyä 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 lämpötilassa kahdentoista kuukauden ajan ilman, että sitä siirretään tänä aikana jääkaappiin, ja se on hävitettävä, jos sitä ei tänä aikana ole käytetty tai viimeisenä käyttöpäivänä, kumpi tahansa tapahtuu ensin.

Päivämäärä, jolloin valmiste otettiin jääkaapista, on kirjoitettava ulkopakkaukseen

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot:

1 g	10 ml:ssa	20 ml:n injektiopullossa
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 bromobutyylilikumitulpilla 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.

## 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**

30.07.2024

## 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 %

Lägsta nivå IgG-antikroppar mot mässling är 9 IE/ml.

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  $\geq 240$  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 antikropsbrist, 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 polypeptidantigen vacciner.

Pre- och postexponeringsprofylax mot mässling hos vuxna, barn och ungdomar (0-18 år), som saknar immunitet mot mässling och hos vilka aktiv immunisering är kontraindicerat eller inte tillrådligt.

Officiella rekommendationer gällande användning av intravenösa humana immunglobuliner för pre-/postexponeringsprofylax och aktiv immunisering ska också beaktas.

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
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

IVIg-terapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunsystemsjukdomar.

### 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*

Doseringen bör uppnå ett dalvärde av IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. 3-6 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 3:e-4:e 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.

#### *Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)*

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var 3:e-4:e 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.

### Pre- och postexponeringsprofylax mot mässling

Postexponeringsprofylax

Om en patient som saknar immunitet mot mässling har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg given snarast möjligt och inom 6 dagar åstadkomma en serumnivå på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling i minst 2 veckor. Serumnivåer ska kontrolleras efter 2 veckor och dokumenteras. En ytterligare dos på 0,4 g/kg som möjligen upprepas efter 2 veckor vara nödvändigt för att bibehålla serumnivån på > 240 mIE/ml.

Om en patient med PID/SID har exponerats för mässling och regelbundet behandlas med IVIg-infusioner ska man överväga att administrera en extra dos IVIg så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering. En dos på 0,4 g/kg bör ge en serumnivå på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling i minst 2 veckor.

#### Preexponeringsprofylax

Om en patient med PID/SID löper risk för framtida exponering av mässling och får en IVIg-underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3:e-4:e vecka, ska denna dos höjas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling i minst 22 dagar efter infusion.

#### **Immunmodulering vid:**

##### *Primär immunologisk trombocytopeni*

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 2-5 dagar.
- Behandlingen kan upprepas vid återfall.

##### *Guillain Barrés syndrom*

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

##### *Kawasakis sjukdom*

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

##### *Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (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 i uppdelade doser 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
Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling:		
Postexponeringsprofylax hos patienter, som saknar immunitet	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar, vilket eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla nivån av antikroppar mot mässling på > 240 mIE/ml
Postexponeringsprofylax hos patienter med PID/SID	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Preexponeringsprofylax hos patienter med PID/SID	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3:e-4:e vecka ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg
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 polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg  Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar  var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg  Underhållsdos: 1 g/kg  eller  2 g/kg	I uppdelade doser under 2-5 dagar i följd  varannan till var 4:e vecka  eller  var 4:e till var 8:e vecka i uppdelade doser 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 måste 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 i en kontrollerad hälso- och sjukvårdsmiljö för att man ska upptäcka eventuella tecken på biverkningar och säkerställa att akut behandling kan ges omedelbart om problem uppstår. 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 infusionshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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, cerebrovasikulära 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 nefrotoxiska 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 (CSF) visar ofta pleocytos med upp till flera tusen celler per mm<sup>3</sup>, 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 (RBC) *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 RBC. 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.

#### Natriuminnehåll

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. 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

Säkerheten för detta läkemedel för användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk. 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 länderggen
- 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:

<b>MedDRA-klassificering av organsystem:</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens per infusion</b>	<b>Frekvens per patient</b>
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 leverenzym	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.

<b>MedDRA-klassificering av organsystem:</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
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:

<b>MedDRA-klassificering av organsystem:</b>	<b>Biverkning</b>
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 är 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](http://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 spädbarn, 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 donatorer. 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 ( $\geq 2$  till  $< 12$  år,  $\geq 12$  till  $< 16$  år och  $\geq 16$  till  $\leq 75$  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 mättillfällen 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**

### Absorption

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering.

### Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska. Efter ungefär tre till fem dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

### Eliminering

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	
		N= 13	N= 12	N= 26	N= 51
$C_{max}$	g/l	18,6	19,3	17,1	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

### Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling

Inga kliniska studier har genomförts hos patienter som saknar immunitet beträffande Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling.

Panzyga uppfyller den minsta specifikationsgränsen för mässlingsantikroppsstyrka av 0,36x enligt Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)-standard. Doseringen baseras på farmakokinetiska beräkningar som tar hänsyn till kroppsvikt, blodvolym och halveringstid för immunglobuliner. Dessa beräkningar förutspår följande:

- Serumtitrer efter 13,5 dagar = 270 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg), vilket ger en säkerhetsmarginal som är mer än dubbelt så stor som WHO:s skyddande titrer på 120 mIE/ml
- Serumtitrer efter 22 dagar ( $t_{1/2}$ ) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg)
- Serumtitrer efter 22 dagar ( $t_{1/2}$ ) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – preexponeringsprofylax).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i mänskocroppen.

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 under denna period eller efter utgångsdatumet, beroende på vad som inträffar först.

Datumet då läkemedlet togs ut ur kylskåp ska noteras på ytterkartongen.

#### **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.

### **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**

30.07.2024