

## 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 %

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

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 infektiovapaana.

### *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 asetyyლისისილიჰაპოჰოიჰო.

### *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 ylläpitoasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovitettava 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 ylläpitoasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovitettava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Annossuosituksset on koottu seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito:		
Primäärit vasta- ainepuutosoireyhtymät	Aloituseros: 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 asetyyilisisylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 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)	Aloituseros: 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 sovitetaan 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 kehittivät 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 jäljitettävyyden 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 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, 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 kreatiinipitoisuuden 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 havainnoitava 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 arvellaanliittyvän 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 granulosityyttejä, 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 aivoselkäydinnestetutkimukset, jotta aivokalvontulehduksen 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 hemolyyysin. 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 hemolyytioireiden 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 määrityksissä.

Punasoluantigeeneihin, kuten A, B ja D, kohdistuva vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineita mittaaviin serologisiin määrityksiin, 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 turvallisuuttaraskauden 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 hättävaiikutuksia, 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 hemolyyttinen 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 kudosis	Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihaskipu, muskuloskeletaalin 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, epä mukava 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	Aäreisverenkierron 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 injektio kohdassa, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea, kautta.

## **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 ihmisplasman 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 immuunipuutosta* 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-infuusiota 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 sairaalahoitossa, 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 kudos” liittyviä haittatapahtumia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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)*

		<i>Pediatriset potilaat</i>		<i>Aikuiset</i>	<i>Kaikki ikäryhmät</i>
		<i>Lapset</i>	<i>Nuoret</i>		
		$\geq 2$ - < 12 vuotta	$\geq 12$ - < 16 vuotta	$\geq 16$ - $\leq 75$ vuotta	
<i>Parametri</i>	<i>Yksikö</i>	<i>N= 13</i>	<i>N= 12</i>	<i>N= 26</i>	<i>N= 51</i>
$C_{max}$	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 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 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 jäätyä. 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 (pakkauskoot)

Pakkauskoot:

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 tyyppin II lasista ja suljettu bromobutylikumitulpilla sekä sinetöity alumiinikorkeilla, joissa on ”flip off” -sinetti.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmiste on otettava huoneenlämpöön tai ruumiinlämpöön ennen käyttöä.

Liuoksen 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 Stockholm  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33403

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.3.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.2.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.9.2020

## **11. LAINMUKAINEN KATEGORIA**

Reseptilääke.