

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):

IgG ₁	65 %
IgG ₂	28 %
IgG ₃	3 %
IgG ₄	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 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 hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

Mässlingsprofylax före/efter exponering hos mottagliga vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) hos vilka aktiv immunisering (vaccination) är kontraindicerat eller inte är rekommenderat.

Hänsyn bör också tas till officiella rekommendationer om intravenös användning av humant immunoglobulin vid mässlingsprofylax före/efter exponering och aktiv immunisering.

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

IVIg-terapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdommar i immunsystemet.

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.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Profylax efter exponering

Om en mottaglig patient har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg ges snarast möjligt och inom 6 dagar. Denna dos bör åstadkomma en serumnivå av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml 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 kan vara nödvändigt för att bibehålla serumnivån > 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 av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml i minst 2 veckor.

Profylax före exponering

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 ökas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering vid följande tillstånd:

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/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 polyneuropati (CIDP)

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

Underhållsdoser:

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

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

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

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg 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
Mässingsprofylax före/efter exponering:		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	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 > 240 mIE/ml
Profylax efter exponering hos patienter med PID/SID	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Profylax före exponering 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 polyneuropati (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

Pediatrisk 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.

Administreringsätt

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 spolras 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 förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamn 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, cerebrovaskulära 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 rapporter 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 mm³, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

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

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

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

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning på röda blodkroppar (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 hos ammande mödrar har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras efter fallande allvarlighetsgrad inom varje organsystem.

Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Panzyga:

MedDRA-klassificering av organsystem:	Biverkning	Frekvens per infusion	Frekvens per patient
Blodet och lymfsystemet	Hemolys†, anemi, leukopeni	Mindre vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ----- Aseptisk meningit, hypoestesi, yrsel	Vanliga ----- Mindre vanliga	Mycket vanliga ----- Vanliga
Ögon	Kliande ögon	Mindre vanliga	Vanliga
Öron och balansorgan	Smärta i öronen	Mindre vanliga	Vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mindre vanliga	Vanliga
Blodkär	Hypertoni	Mindre vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående ----- Kräkningar, buksmärta, obehagskänsla i buken	Vanliga ----- Mindre vanliga	Mycket 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 ----- Frossa, bröstsmärta, smärta, känna sig frusen, asteni, trötthet, klåda vid infusionsstället	Vanliga ----- Mindre vanliga	Mycket 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.

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Ångest	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Hypestesi, parestesi, tremor	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Ingen känd frekvens
Blodkär	Hypertoni	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta, dyspné	Ingen känd frekvens

Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Erytema, pruritus, utslag, klåda	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, nacksmärta, smärta i extremiteter	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, obehag i bröstet, bröstsmärta, trötthet, värmekänsla, sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens

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

MedDRA-klassificering av organsystem:	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Pancytopeni
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, ansiktsödem
Metabolism och nutrition	Vätskeöverbelastning, (pseudo)-hyponatremi
Psykiska störningar	Agitation, förvirringstillstånd, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, koma, medvetslöshet, krampanfall, encefalopati, migrän, talsvårigheter, ljuskänslighet
Hjärtat	Hjärtstillestånd, angina pectoris, bradykardi, palpitationer, cyanos
Blodkärll	Perifer cirkulationssvikt eller cirkulationskollaps, veninflammation, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningssvikt, apné, akut andnödssyndrom, lungödem, bronkospasm, hypoxi, väsande 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoserings 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: J06BA02.

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

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

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd.

Kliniska studier

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

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

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

Pediatrisk 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. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska.

Distribution

Efter ungefär tre till fem dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

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.

Pediatrisk 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)

		<i>Pediatrisk population</i>		<i>Vuxna</i>	<i>Alla åldersgrupper</i>
		<i>Barn</i>	<i>Ungdomar</i>		
		≥ 2 till < 12 år	≥ 12 till < 16 år	≥ 16 till ≤ 75 år	
<i>Parameter</i>	<i>Enhet</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
$C_{\min}$ [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

Profylax före/efter exponering av mässling

Inga kliniska studier har genomförts hos känsliga patienter beträffande *Profylax före/efter exponering av 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:

- Serumtitert 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 titer på 120 mIE/ml

- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg)
- Serumbiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – pre-exponeringsprofylax).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunoglobuliner är normala beståndsdelar i mänskrokroppen.

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 immunoglobuliner, 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 °C–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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52943

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-04-14

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-02-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-16