

PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xembify 200 mg/ml injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

En ml innehåller:

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

En injektionsflaska med 5 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska med 10 ml innehåller: 2 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska med 20 ml innehåller: 4 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska med 50 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG1 62 %

IgG2 30 %

IgG3 4,3 %

IgG4 3,2 %

Det maximala innehållet av IgA är 160 mikrogram/ml.

Tillverkas av plasma från humana donatorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning för subkutan injektion.

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad.

- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM).
- Hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Dosen och doseringsregimen beror på indikationen.

Substitutionsterapi

Läkemedlet ska administreras subkutant.

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

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

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

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

Äldre

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

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

Pediatrisk population

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

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

Administreringssätt

Endast för subkutan användning.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

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

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

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

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- inledningsvis injicera läkemedlet långsamt (ej överskrida 25 ml/h/ställe)
- se till att patienterna övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats med normalt humant globulin tidigare, patienter som bytt från ett annat IgG-läkemedel och patienter som haft ett långt

uppehåll sedan föregående infusion ska övervakas under den första infusionen och den första timmen därefter, så att eventuella tecken på biverkningar kan upptäckas.
Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Om biverkningar uppkommer måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningarnas typ och svårighetsgrad. Allergiska reaktioner eller anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar utsättning.
I händelse av chock ska standardbehandling av chock sättas in.

Överkänslighet

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

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

Tromboembolism

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

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

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

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

Njurdysfunktion/-svikt

Allvarliga renala biverkningar har rapporterats hos patienter som får behandling med immunglobulin, i synnerhet produkter som innehåller sackaros (Xembify innehåller inte sackaros). Till dessa hör akut njursvikt, akut tubulär nekros, proximal tubulär nefropati och osmotisk nefros. Faktorer som ökar risken för njurkomplikationer inkluderar, men är inte begränsade till, befintlig njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, ålder över 65 år, sepsis, hyperviskositet och paraproteinemi.

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

Interferens med serologiska tester

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

Överförbara agens

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

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

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

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

Pediatrisk population

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

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

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

Pediatrisk population

De angivna interaktionerna gäller för både vuxna och barn.

Äldre

De angivna interaktionerna gäller för äldre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

För säkerhetsinformation gällande överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Biverkningslista i tabellform

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

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

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

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

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

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

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

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

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Konsekvenserna av en överdosering är inte kända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt vid PID

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

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

Pediatrik population

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

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

Äldre

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Veckodosering

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

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

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

^a Det genomsnittliga dalvärdet vid föregående behandlingsfas beräknades som genomsnittet av dalvärdeskoncentrationerna medan studiedeltagarna fick sin föregående kommersiella IgG-substitutionsterapi.

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

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

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

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

KI = konfidensintervall; CV = variationskoefficient; SD = standardavvikelse

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

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

Eliminering

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

När en injektionsflaska har öppnats ska lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

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

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Skaka inte flaskan.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Användningsinstruktioner

Endast för subkutan infusion.

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

Skaka inte flaskan.

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

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

2. Förbered infusionen:

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

Förbered en ren arbetsyta.

Tvätta händerna.

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

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

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

(Figur 1)



Figur 1

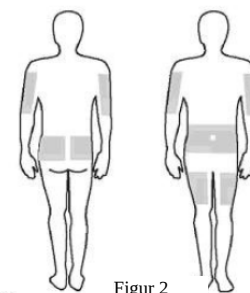
6. Använd Xembify så snart det är praktiskt möjligt för att undvika att partiklar bildas på grund av de silikonbelagda sprutorna.

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

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

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

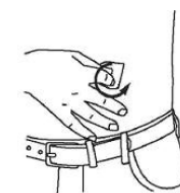
Undvik beniga områden, ärr, inflammerade områden, ytligt infekterade områden samt blodkärl.



Figur 2

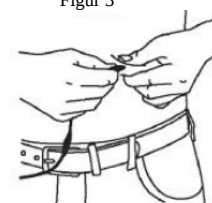
9. Rengör injektionsstället/-ställena med antiseptisk lösning i cirklande rörelser från mitten och utåt. Injektionsställena ska vara rena, torra och på minst 5 cm avstånd från varandra.

(Figur 3)



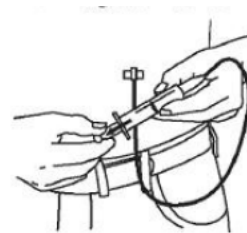
Figur 3

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



Figur 4

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



Figur 5

12. Upprepa stegen för att fylla slangen och föra in nålen med en ny nål, administreringsslang och ett nytt infusionsställe. Sätt fast nålen genom att sätta en steril gasvävskompress eller ett sterilt genomskinligt förband över nålen.
13. För de första två infusionerna är infusionshastigheten 10 ml per timme och infusionsställe. Om toleransen är god och inga biverkningar noterats (se sektion 4.4), kan administreringshastigheten ökas var 10:e minut till maximalt 20 ml per timme och infusionsställe för barn och tonåringar och maximalt till 25 ml per timme och infusionsställe för vuxna. Om patienten tolererar de första två infusionerna väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till 35 ml per timme och infusionsställe.
- Se till att det är minst 5 cm mellan infusionsställena hos patienter i alla åldrar. Antalet infusionsställena bestäms av sjukvårdspersonalen. Hos vuxna kan doser på över 30 ml delas upp enligt patientens önskemål. Det finns ingen gräns för antal infusionsställena.
- Barn kräver lägre totalvolym för en specifik Xembify-dos (mg/kg kroppsvikt) än vuxna. För barn kan sjukvårdspersonalen välja en mindre volym per ställe och/eller färre infusionsställena för att uppnå den totala måldosen, beroende på barnets behov.
- Den totala dosvolymen av Xembify divideras med önskad volym (ml/ställe) för att erhålla antalet infusionsställena som ska användas.
14. Registrera information om infusionen (t.ex. satsnummer, utgångsdatum, dos, datum, tid, infusionsställe/-ställena, biverkningar) i en behandlingsjournal eller infusionslogg.
15. Kassera nålen/nålarna och infusionsslangen/-slangarna i lämplig behållare. Följ tillverkarens instruktioner för förvaring av infusionspumpen.
16. Kassera delvis använda injektionsflaskor.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60908

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-10-20
Datum för förnyat godkännande: 2026-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-17

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>.