

## Panzyga

  M R EF

### Octapharma

Infusionsvätska, lösning 100 mg/ml

(Klar eller lätt opaliserande och färglös till svagt gul)

Infusionsvätska, lösning

### Aktiv substans:

Immunglobulin, humant normalt, för intravenös administrering

### ATC-kod:

J06BA02

Läkemedel från Octapharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-05.*

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## 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.

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

- Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller för korrigerande av trombocytantalet före kirurgi
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MM)

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot humana immunglobuliner, särskilt hos patienter med antikroppar mot IgA.

## Dosering

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

### *Dosering*

Dosen och doseringen beror på indikationen.

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

Följande doseringar ges som vägledning.

### *Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom (PID)*

Doseringen bör uppnå ett dalvärde av IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst

6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen.

Tre till sex månaders behandling krävs för att jämvikt ska uppnås.

Den rekommenderade startdosen är 0,4-0,8 g/kg som engångsdos, följt av minst 0,2 g/kg var tredje till fjärde vecka.

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

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

### *Sekundär immunbrist*

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

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

### *Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)*

Det finns två alternativa behandlingsregimer:

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

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

### *Guillain-Barrés syndrom*

0,4 g/kg/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 givet under 2-5 dagar i följd.

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

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månaderska behandlingen sätts 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	0,2-0,4 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Immunmodulering		
	0,8-1 g/kg	

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

### *Pediatrik population*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat.

### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat.

### *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. 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.

## **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, för att man ska upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter krävs följande vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusion påbörjas
- övervakning av urinproduktion
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig behandling med loopdiuretika

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



### *Infusionsreaktioner*

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

Vissa allvarliga biverkningar kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas noggrant och observeras avseende eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Biverkningar kan förekomma oftare:

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

### *Överkänslighet*

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaktisk chock kan utvecklas hos patienter

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

Vid chock ska standardbehandling för chock tillämpas.

### *Tromboembolism*

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

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

### *Akut njursvikt*

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

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter med risk för akut

njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos. Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

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

### *Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)*

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Utsättning av IVIg-behandling har medfört remission av AMS inom loppet av några dagar utan följdverkningar. Syndromet debuterar vanligen några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandlingen. Analys av cerebrospinalvätska visar ofta pleocytos med upp till flera tusen celler per  $\text{mm}^3$ , framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

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

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

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS

inom loppet av några dagar utan följdverkningar.

### *Hemolytisk anemi*

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

### *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 injektion 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 erythrocytantigen, t.ex. A, B och D kan interferera med vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

### *Överförbara agens*

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

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

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

*Viktig information om några innehållsämnena i Panzyga*

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

### *Pediatrik population*

Angivna varningar och försiktighetsåtgärder gäller för både vuxna och barn.

## **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.

## **Graviditet**

Kategori B:2.

### *Graviditet*

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Det ska därför endast

ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg-läkemedel har visats passera placenta och detta i ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att skadliga effekter kan förväntas på graviditetsförloppet eller på fostret och det nyfödda barnet.

### *Amning*

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

### *Fertilitet*

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

## **Amning**

Grupp II.

Läkemedlets säkerhet vid användning under amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Det ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölken och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som invaderar via slemhinnan. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att skadliga effekter kan förväntas på det nyfödda barnet.

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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.

## **Biverkningar**

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (efter fallande frekvens) omfattar:

- 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
Undersökningar	Förhöjda lever- enzymer	Mindre vanliga	Vanliga

Blodkärl	Hypertoni	Mindre vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg 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 lever- enzymer	Mindre vanliga	Vanliga

\*) *Subkliniskt fall*

Följande biverkningar har rapporterats med Panzyga efter marknadsföring

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

<b>MedDRA-klassificering av organsystem:</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Ångest	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Hypestesi, parestesi, tremor	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertoni	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Buksmärta, 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:

<b>MedDRA-klassificering av organsystem:</b>	<b>Biverkning</b>
Blodet och lymfsystemet	Pancytopeni
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, ansiktsödem
Metabolism och nutrition	Vätskeöverbelastning, (pseudo)-hyponatremi
Psykiska störningar	Agitation, förvirringstillstånd, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Cerebrovaskulär händelse, koma, medvetslöshet, krampanfall, encefalopati, migrän, talsvårigheter, ljuskänslighet
Hjärtat	Hjärtstillestånd, angina pectoris, bradykardi, palpitationer, cyanos
Blodkärl	Perifer cirkulationssvikt eller cirkulationskollaps, veninflammation, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningssvikt, apné, akut andnödssyndrom, lungödem, bronkospasm, hypoxi, väsande andning
Lever och gallvägar	Leverdysfunktion
Hud och subkutan vävnad	

	Steven-Johnsons syndrom, epidermorlys, fjällande hud, eksem, (bullös) dermatit, håravfall
Njurar och urinvägar	Njursmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället, blodvallningar, influensaliknande symtom, rodnad, ödem, letargi, svidande känsla, hyperhidros
Undersökningar	Positivt direkt Coombs test, falsk hög blodsänka, minskad syremättnad

### *Pediatrisk population*

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar var samma för barn som för vuxna.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### *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 Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

## **Farmakodynamik**

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, men inkluderar immunmodulerande effekter.

### *Kliniska studier*

En prospektiv, öppen, icke-kontrollerad studie genomfördes med 51 patienter med **primär immunbristsjukdom**. Patienterna rekryterades till tre åldersgrupper ( $\geq 2$  till  $< 12$  år,  $\geq 12$  till  $< 16$  år och  $\geq 16$  till  $\leq 75$  år). Det primära effektmåttet i studien var incidensen av allvarliga bakteriella infektioner (SBI) per behandlat personår. Patienter fick totalt 17 eller 13 infusioner av Panzyga under studien, beroende på om den regelbundna behandlingen gavs med 3 respektive 4 veckors mellanrum. Dosen var 0,2-0,8 g/kg vilken gavs med ökande infusionshastighet upp till högst 0,08 ml/kg/min. Två patienter upplevde 4 SBI. Det primära effektmåttet var 0,08 SBI/patientexponeringsår av totalt 49,2 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.

### *Pediatrik population*

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



## Farmakokinetik

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

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

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

### *Pediatrik population*

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

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

		<b>Pediatrik population</b>		<b>Vuxna</b>	<b>Alla åldersgrupper</b>
		<b><i>Barn</i></b>	<b><i>Ungdomar</i></b>		
		≥ 2 till < 12 år	≥ 12 till < 16 år	≥ 16 till ≤ 75 år	
<b><i>Parameter</i></b>	<b><i>Enhet</i></b>	N = 13	N = 12	N = 26	N = 51
C <sub>max</sub>	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2

C <sub>min</sub> [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 <sub>0-tau</sub>	h x g/l	6957	6826	7224	7182
t <sub>1/2</sub>	dagar	36	33	37	36

## Prekliniska uppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

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

## Innehåll

### 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<sub>1</sub> 65 %

IgG<sub>2</sub> 28 %

IgG<sub>3</sub> 3 %

IgG<sub>4</sub> 4 %

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).

## **Förteckning över hjälpämnen**

Glycin, vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

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

## **Miljöpåverkan**

*Immunglobulin, humant normalt, för intravenös administrering*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## **Detaljerad miljöinformation**

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år

### **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 därefter.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Läkemedlet ska anta rums- eller kroppstemperatur före användning.

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

Använd inte lösningar som är grumliga eller har utfällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

### **Förpackningsinformation**

*Infusionsvätska, lösning 100 mg/ml* Klar eller lätt opaliserande och färglös till svagt gul

25 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

50 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

100 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

200 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

300 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

10 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*