

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xembify 200 mg/ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin, normalt, humant (SCIg)

Én ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin 200 mg

(renhet: minst 98 % er immunglobulin type G (IgG))

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder: 1 g humant normalt immunglobulin

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder: 2 g humant normalt immunglobulin

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Fordeling på IgG-underklasser (omtrentlige verdier):

IgG1 62 %

IgG2 30 %

IgG3 4,3 %

IgG4 3,2 %

Maksimalt IgA-innhold er 160 mikrogram/ml.

Fremstilt av plasma fra humane donorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

Oppløsningen er klar til svakt opaliserende, og fargeløs eller svakt gul eller lysebrun.

Xembify har en omtrentlig osmolalitet i området 280 til 404 mOsmol/kg og pH i området 4,1 til 4,8.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primære immunsviktsykdommer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt. 4.4).
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hvor profylaktiske antibiotika ikke har hatt effekt eller er kontraindisert.
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterieinfeksjoner hos pasienter med myelomatose.

- Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Substitusjonsbehandling skal innledes og overvåkes under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av immunsvikt.

Dosering

Dose og doseringsregime avhenger av indikasjonen.

Substitusjonsbehandling

Legemidlet skal administreres subkutan.

Ved substitusjonsbehandling kan det være nødvendig å tilpasse dosen individuelt til hver pasient avhengig av farmakokinetikk og klinisk respons. Følgende doseringsregimer er veiledende.

Doseringsregimet bør gi en bunnkonsentrasjon av IgG (målt før neste infusjon) på minst 5 til 6 g/liter og være innenfor referanseområdet for IgG i serum iht. alder. En ladningsdose på minst 0,2 til 0,5 g/kg (1 til 2,5 ml/kg) kroppsvekt kan være nødvendig. Dosen må muligens fordeles over flere dager, med en maksimal daglig dose på 0,1 til 0,15 g/kg kroppsvekt.

Etter at steady state-nivå av IgG er oppnådd, gis vedlikeholdsdoser med gjentatte intervaller (ca. én gang per uke) for å oppnå en samlet månedlig dose i området 0,4–0,8 g/kg kroppsvekt. Det kan være nødvendig å injisere én enkeltdose på forskjellige steder på kroppen.

Bunnkonsentrasjon bør måles og ses i sammenheng med hyppigheten av infeksjoner. For å redusere infeksjonshyppigheten kan det være nødvendig å øke dosen for å oppnå høyere bunnkonsentrasjon.

Eldre

Da dosene gis i henhold til kroppsvekt og justeres i henhold til klinisk effekt som nevnt over, anses ikke dosen hos eldre å være forskjellig fra den hos pasienter i alderen 18 til 65 år.

I kliniske studier ble Xembify evaluert hos 5 forsøkspersoner med PID > 65 år, og ingen spesifikke dosejusteringer var nødvendige for å oppnå ønsket IgG-nivå i serum.

Pediatrik populasjon

Doseringen hos barn og ungdom (0–18 år) avviker ikke fra dosering hos voksne, da dosering for hver indikasjon gis i henhold til kroppsvekt og justeres i henhold til klinisk effekt for substitusjonsbehandlings-indikasjoner.

Xembify ble evaluert hos 43 pediatriske forsøkspersoner med PID fra 2 til og med 16 år, som omfattet 28 forsøkspersoner som var 12 år eller yngre. Ingen spesifikke dosejusteringer for pediatriske pasienter var nødvendige for å oppnå ønsket IgG-nivå i serum.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Subkutan infusjon som hjemmebehandling må initieres og overvåkes av helsepersonell med erfaring i å veilede pasienter ved hjemmebehandling. Infusjonspumper egnet for subkutan administrering av immunglobuliner kan brukes. Pasienten eller en omsorgsperson må instrueres i bruk av en

infusjonspumpe, infusjonsteknikkene, føring av behandlingsdagbok, gjenkjenning av og nødvendige tiltak ved alvorlige bivirkninger.

Xembify kan injiseres på steder som mage, lår, overarm og siden av hoften.

Den anbefalte innledende infusjonshastigheten avhenger av pasientens individuelle behov. Justering av infusjonshastigheten og infusjonsvolum per sted baseres på individuell tolerabilitet.

Det anbefales å bruke en innledende administreringshastighet på 10 ml/time/infusjonssted. Dersom dette tolereres godt (se pkt. 4.4), kan administreringshastigheten økes med intervaller på minst 10 minutter til maksimalt 20 ml/time/infusjonssted for pediatriske pasienter og til maksimalt 25 ml/time/infusjonssted for voksne for de to første infusjonene.

Dersom dette tolereres godt (se pkt. 4.4) for to infusjoner, kan infusjonshastigheten gradvis økes til 35 ml/time/infusjonssted.

Det kan brukes mer enn én pumpe samtidig. Mengden legemiddel som infunderes på et gitt sted varierer. Hos spedbarn og barn kan infusjonssted byttes for hver 5–15 ml. Hos voksne kan doser over 30 ml fordeles i henhold til pasientens preferanser. Det er ingen begrensning i antall infusjonssteder. Infusjonsstedene skal være minst 5 cm fra hverandre. Infusjonssted skal roteres og benete områder skal unngås.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4). Xembify må ikke gis intravaskulært eller intramuskulært.

Pasienter som har hatt en anafylaktisk eller alvorlig systemisk reaksjon på administrering av humant immunglobulin.

Pasienter med IgA-mangel som har antistoffer mot IgA og tidligere overfølsomhet overfor behandling med humant immunglobulin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Dersom Xembify utilsiktet administreres i en blodåre kan pasienten utvikle sjokk.

Anbefalt infusjonshastighet gitt i pkt. 4.2 skal følges nøye. Pasienter skal overvåkes nøye og observeres for symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte av humant normalt immunglobulinpreparat, eller hvis det er lenge siden forrige infusjon.

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å:

- innledningsvis injisere legemidlet langsomt (ikke over 25 ml/time/infusjonssted);
- påse at pasienter overvåkes nøye for symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt bør pasienter som ikke tidligere er behandlet med humant normalt immunglobulin, pasienter som har byttet fra et annet immunglobulinpreparat, eller pasienter som har hatt et langt opphold siden forrige infusjon, overvåkes under den første infusjonen og i den første timen etter den første infusjonen, for å oppdage mulige tegn på bivirkninger.

Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Ved bivirkninger skal enten administreringshastigheten reduseres eller infusjonen avbrytes. Nødvendig behandling avhenger av bivirkningens karakter og alvorlighetsgrad. Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner krever umiddelbar seponering. Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Overfølsomhet

Rene allergiske reaksjoner er sjeldne. De kan spesielt forekomme hos pasienter med anti-IgA-antistoffer som bør behandles med spesiell forsiktighet. Hos pasienter med anti-IgA-antistoffer, der behandlingen med subkutane IgG-preparater er eneste alternativ, skal behandling med Xembify kun skje under tett medisinsk overvåking.

I sjeldne tilfeller kan humant normalt immunglobulin fremkalle blodtrykksfall med anafylaktisk reaksjon, selv hos pasienter som tidligere har tolerert behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, dyp venetrombose og lungeemboli, har vært forbundet med bruk av immunglobuliner. Pasienter skal hydreres tilstrekkelig før bruk av immunglobuliner. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med underliggende risikofaktorer for trombotiske hendelser (som bruk av østrogener, høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervede eller arvelige trombofilisyrdommer, pasienter som er immobile i lange perioder, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten).

Pasienter skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, inkludert kortpustethet, smerter og hevelser i armer eller ben, fokal nevrologisk svikt og brystmerter, og skal rådes til å kontakte lege umiddelbart hvis symptomer oppstår.

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

Aseptisk meningittsyndrom har blitt rapportert i forbindelse med subkutan immunglobulinbehandling. Symptomene oppstår vanligvis innen noen timer til 2 dager etter behandling. AMS kan oppstå hyppigere hos kvinner enn hos menn. AMS er karakterisert av følgende tegn og symptomer: kraftig hodepine, stivhet i nakken, søvnighet, feber, fotofobi, kvalme og oppkast. Pasienter som viser tegn og symptomer på AMS skal gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert undersøkelser av cerebrospinalvæske, for å utelukke andre årsaker til meningitt. Seponering av immunglobulinbehandling kan føre til remisjon av AMS etter flere dager uten sekvele. Pasienter skal informeres om de første symptomene på AMS. AMS kan oppstå hyppigere i forbindelse med høye doser og/eller rask infusjon.

Nedsatt nyrefunksjon / nyresvikt

Alvorlige renale bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som har fått immunglobulinbehandling, spesielt med legemidler som inneholder sukrose (Xembify inneholder ikke sukrose). Disse omfatter akutt nyresvikt, akutt tubulær nekrose, proksimal tubulær nefropati og osmotisk nefrose. Faktorer som øker risikoen for nyrekomplikasjoner omfatter, men er ikke begrenset til, underliggende nyreinsuffisiens, diabetes mellitus, hypovolemi, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, alder over 65 år, sepsis, hyperviskositet og paraproteinemi.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal også overvåkes, spesielt pasienter med underliggende nyreinsuffisiens eller risiko for akutt nyresvikt.

Interferens med serologisk testing

Etter injeksjon av immunglobulin kan den forbigående økningen i forskjellige passivt overførte antistoffer i pasientens blod resultere i misvisende positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D, kan gi interferens med visse serologiske tester for erytrocyttantistoffer, for eksempel direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs test). Ved høye doser eller andre blodgrupper enn O kan det oppstå hemolyse, og derfor anbefales overvåking.

Overførbare agens

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer fullstendig utelukkes ved administrering av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også virus og andre patogener som hittil er ukjente eller måtte oppstå.

Tiltakene som iverksettes anses som effektive mot kappekledd virus som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og for ikke-kappekledd hepatitt A-virus (HAV). Tiltakene kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledd virus som parvovirus B19.

Det foreligger betryggende klinisk erfaring med hensyn til at hepatitt A- og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

For å kunne knytte pasienten til preparatbatchen anbefales det sterkt å journalføre legemidlets navn og batchnummer hver gang Xembify administreres til en pasient.

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene som er oppført gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende svekkede virus

Administrering av immunglobulin kan redusere effekten av vaksiner med levende svekkede virus som meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper, i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder. Etter administrering av dette legemidlet, bør det gå minst 3 måneder før vaksiner med levende svekkede virus. Den reduserte effekten av vaksiner mot meslinger kan vare i opptil 1 år. Antistoffstatus bør derfor kontrolleres hos pasienter som får vaksiner mot meslinger.

Pediatrisk populasjon

De oppførte interaksjonene gjelder for både voksne og pediatrisk populasjon.

Eldre

De oppførte interaksjonene gjelder for eldre.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet ved bruk hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier, og det skal derfor brukes med forsiktighet hos gravide kvinner og mødre som ammer.

Immunglobulinpreparater er vist å passere placenta, i økende grad i tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer at det ikke forventes skadelige effekter på graviditetsforløpet eller på fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker og kan bidra til å beskytte det nyfødte barnet mot patogener som kan overføres via slimhinner.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer at det ikke forventes skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xembify har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever bivirkninger under behandling skal vente til disse bivirkningene har opphørt før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i korsryggen kan forekomme av og til.

Humane normale immunglobuliner kan i sjeldne tilfeller føre til plutselig blodtrykksfall og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet: hevelse, sårhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett, kan forekomme hyppig.

For informasjon om sikkerhet med hensyn til overførbare agens, se pkt. 4.4.

Bivirkningstabell

Sikkerheten til Xembify administrert subkutant ble evaluert i to prospektive, åpne, fase 3, ikke-kontrollerte multisenterstudier med 110 mannlige og kvinnelige forsøkspersoner i alderen 2–72 år med primær immunsvikt (PID) som tidligere er behandlet med IVIg/SCIg. Førtilini (49) forsøkspersoner deltok i den nord-amerikanske studien og 61 forsøkspersoner i den europeiske studien.

I disse to studiene var det åtte forsøkspersoner som seponerte Xembify på grunn av bivirkninger, alle var av mild eller moderat alvorlighetsgrad, unntatt aortaklaffinsuffisiens som følge av medfødt misdannelse.

Tabellen nedenfor angir bivirkninger i henhold til MedDRA organklassesystem (SOC og foretrukket betegnelse).

Frekvenser har blitt evaluert i henhold til følgende kriterier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad (alle ikke-alvorlige).

Frekvens av bivirkninger med Xembify hos 1 % eller flere, angitt per forsøksperson og per infusjon i de kliniske studiene

MedDRA organklassesytem	Bivirkning	Frekvens per forsøksperson^a (N = 110 forsøkspersoner)	Frekvens per infusjon^b (N = 4098 infusjoner)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Rinitt	3 (2,7 %) vanlige	4 (0,0010) mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	4 (3,6 %) vanlige	4 (0,0010) mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	3 (2,7 %) vanlige	3 (0,0007) sjeldne
	Kvalme	2 (1,8 %) vanlige	2 (0,0005) sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Papel	2 (1,8 %) vanlige	2 (0,0005) sjeldne
	Pruritus	2 (1,8 %) vanlige	2 (0,0005) sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	3 (2,7 %) vanlige	3 (0,0007) sjeldne
	Ryggsmerter	3 (2,7 %) vanlige	3 (0,0007) sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Lokal reaksjon på infusjonsstedet	35 (31,8 %) svært vanlige	125 (0,0305) vanlige
	Pyreksi	2 (1,8 %) vanlige	4 (0,0010) mindre vanlige
Undersøkelser	Redusert immunglobulin G i blod	2 (1,8 %) vanlige	2 (0,0005) sjeldne

^a Frekvens per forsøksperson er beregnet ved bruk av antall forsøkspersoner med bivirkninger (unntatt infeksjoner), hvor det i det minste var en mulighet for en årsakssammenheng med Xembify, delt på totalt antall forsøkspersoner.

^b Frekvens per infusjon er beregnet ved bruk av antall infusjoner forbundet med bivirkninger (unntatt infeksjoner), hvor det i det minste var en mulighet for en årsakssammenheng med Xembify, delt på totalt antall infusjoner.

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger har blitt identifisert og rapportert ved bruk av Xembify etter markedsføring: lokal reaksjon på infusjonsstedet som erytem og hevelse, dyspné, fatigue, smerter, kvalme og hodepine. Det er ikke alltid mulig å med sikkerhet fastslå frekvensen av disse reaksjonene.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger i den pediatrike populasjonen forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Konsekvensene av overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner: Immunglobuliner, normale humane til ekstravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA01

Virkningsmekanisme

Xembify gir et bredt spekter av opsoniserende og nøytraliserende immunglobulin G (IgG)-antistoffer mot bakterier, virus, parasitter og mykoplasma og deres toksiner. Effekten av disse antistoffene og virkningsmekanismen til Xembify er ikke helt kjent.

Farmakodynamiske effekter

Humant normalt immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot infeksjose agens.

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som foreligger i normalpopulasjonen. Det fremstilles vanligvis av sammenslått plasma fra minst 1000 tappinger. Det har en fordeling av immunglobulin G-underklasser som er tilnærmet proporsjonal med fordelingen i naturlig humant plasma. Passende doser av dette legemidlet kan normalisere lave immunglobulin G-nivåer.

Klinisk effekt ved PID

I den europeiske studien ble totalt 61 forsøkspersoner med primære immunsviktsyndromer i alderen 2 år til 69 år behandlet med Xembify i opptil 52 uker. Gjennomsnittsdosen administrert hver uke var 125,5 mg/kg kroppsvekt. Vedvarende bunnkonsentrasjoner av IgG med en gjennomsnittlig konsentrasjon på 947,64 mg/dl ble oppnådd i behandlingsperioden. Forsøkspersoner fikk totalt 3045 ukentlige infusjoner av Xembify. Årlig forekomst av alvorlige bakterieinfeksjoner var 0,017 per pasientår (1-sidig 99 % øvre konfidensgrense 0,036), og utgjør én forsøksperson med pneumoni behandlet poliklinisk med orale antibiotika med restituering etter 4 dager.

I den nord-amerikanske studien ble totalt 49 forsøkspersoner med primære immunsviktsyndromer i alderen 2 år til 72 år behandlet med Xembify i opptil 24 uker. Gjennomsnittsdosen administrert hver uke var 178,9 mg/kg kroppsvekt. Vedvarende bunnkonsentrasjoner av IgG med en gjennomsnittlig konsentrasjon på 1244,84 mg/dl ble oppnådd i behandlingsperioden. Forsøkspersoner fikk totalt 1053 ukentlige infusjoner av Xembify. Årlig forekomst av alvorlige bakterieinfeksjoner under Xembify-behandling var 0,049 per pasientår (1-sidig 99 % øvre konfidensgrense 0,110), og utgjør én forsøksperson med sepsis på grunn av et kattebitt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Xembify har blitt fastslått hos pediatrike forsøkspersoner. Xembify ble evaluert hos 28 pediatrike forsøkspersoner med PID i alderen 2 år til 12 år (inklusive) og hos 15 pediatrike forsøkspersoner fra 12 år og opptil 17 år. Det var ingen forskjeller i profilene for farmakokinetikk, sikkerhet og effekt sammenlignet med voksne forsøkspersoner. Ingen spesifikke dosejusteringer var nødvendige hos pediatrike pasienter for å oppnå ønsket IgG-nivå i serum. Det ble ikke observert forskjeller i farmakodynamiske egenskaper mellom pasienter i den voksne og pediatrike studien med PID.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xembify i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved primær immunsvikt hos premature og/eller nyfødte født på termin (0–27 dager) og hos spedbarn og småbarn (28 dager til 23 måneder). Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Eldre

Totalt sett ble det ikke observert forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter med PID > 65 år og pasienter med PID i alderen 18 til 65 år. I de kliniske studiene ble Xembify evaluert hos 5 pasienter med PID > 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av Xembify oppnås maksimalt serumnivå etter ca. tre dager.

Distribusjon

Ukentlig dosering

I en klinisk studie med Xembify (n = 61) i Europa, oppnådde forsøkspersonene vedvarende bunnkonsentrasjoner av IgG (median 909,10 mg/dl) over en periode på 52 uker når de fikk en median ukentlig dose på 113,0 mg/kg kroppsvekt. Data fra den kliniske studien av Xembify viste at bunnkonsentrasjoner av IgG i serum kan opprettholdes ved doseringsregimer på 400 mg til 848 mg/kg kroppsvekt/4 uker.

Oppsummering av steady-state bunnkonsentrasjoner av totalt IgG i fasen med forrige regime og s.c. fase (IgG-populasjon)

	Bunnkonsentrasjon i fasen med forrige regime (mg/dl)		Bunnivå i s.c. fase (mg/dl)	
Statistikk	Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon^a	Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon^b	Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon-ratio, s.c./ forrige regime	
N	59	59	59	
Gjennomsnitt ± 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, Maks	516,5, 1255,0	629,2, 1340,8	0,83, 1,54	
Geometrisk gjennomsnitt	875,96	936,48	1,069	

^a Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i fasen med det forrige regimet beregnes som gjennomsnittet av bunnkonsentrasjoner mens forsøkspersonene mottok sitt forrige kommersielle IgG-substitusjonsregime.

^b Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i subkutan (s.c.) fase (mens de står på Xembify) beregnes som gjennomsnittet av bunnkonsentrasjoner ved besøkene SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52 og SC#53.

Farmakokinetikken til Xembify ble evaluert i fase 3-studien av effekt og sikkerhet hos 27 voksne pasienter med PID. Farmakokinetikkresultatene er presentert i tabellen nedenfor.

Farmakokinetikkparametre for totalt IgG i serum for Xembify (farmakokinetikkpopulasjon)

Statistikk	Farmakokinetikkparametre		
	AUC_{0-7 dager} (t*mg/dl)	C_{max} (mg/dl)	T_{max} (t)
n	27	27	27
Gjennomsnitt (SD)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV %	18	17	87,8
Median	172369,0	1080,0	68,80
Min, Maks	132728, 250410	828, 1610	0,0, 166,8
Geometrisk gjennomsnitt	175002,1	1112,2	
90 % KI for geometrisk gjennomsnitt	165652,5, 184879,5	1055,1, 1172,4	

KI = konfidensintervall, CV = variasjonskoeffisient, SD = standardavvik

Dosering én gang i uken, annenhver uke eller hyppigere (2–7 ganger i uken)

Farmakokinetiske undersøkelser av dosering med Xembify annenhver uke eller hyppigere ble foretatt ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske modeller og simulering. Konsentrasjonsdata for IgG i serum besto av 1841 prøver fra 95 unike pediatrike og voksne forsøkspersoner med PID. Sammenlignet med ukentlig administrering indikerte populasjonsfarmakokinetiske modeller og simulering at administrering av Xembify annenhver uke med dobbel ukedose gir overlappende IgG-eksponering i hele 2-ukersintervallet. I tillegg indikerte populasjonsfarmakokinetiske modeller og simulering at ved samme totale ukedose gir Xembify-infusjoner gitt 2–7 ganger i uken (hyppig dosering) også overlappende IgG-eksponering i hele behandlingsintervallet.

Eliminasjon

IgG og IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

Pediatrik populasjon

Det er ingen teoretiske eller observerte forskjeller i virkningen til immunglobuliner hos barn sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er en normal bestanddel av menneskekroppen. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Glysin (E 640)
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter at hetteglasset er åpnet, anbefales det at oppløsningen brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
 - Xembify kan oppbevares ved høyst 25 °C i opptil 6 måneder hvis det brukes innen utløpsdato.
 - Den dagen legemidlet tas ut av kjøleskapet, noteres "Kastes dato" i det åpne feltet på eskens klaff. Datoen skal være enten dato 6 måneder fram i tid eller utløpsdatoen, avhengig av hva som kommer først.
 - Legemiddel som er oppbevart ved romtemperatur skal ikke settes tilbake i kjøleskap. Bruk legemidlet innen "Kastes dato" eller kast det.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Brukes så snart som mulig etter at Xembify er overført fra hetteglasset til en sprøyte.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5, 10, 20, eller 50 ml oppløsning i et hetteglass av klart glass med en klorbutylpropp, aluminiumsforssegling, plasthette og krympebånd som sikrer en intakt pakning.

Pakningsstørrelser:

1 eller 10 hetteglass som inneholder 1 g humant normalt immunglobulin i 5 ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

1, 10 eller 20 hetteglass som inneholder 2 g humant normalt immunglobulin i 10 ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

1 eller 20 hetteglass som inneholder 4 g humant normalt immunglobulin i 20 ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

1 eller 10 hetteglass som inneholder 10 g humant normalt immunglobulin i 50 ml injeksjonsvæske til subkutan bruk, oppløsning

Hver eske inneholder 1, 10 eller 20 hetteglass Xembify og 1 pakningsvedlegg.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal nå rom- eller kroppstemperatur (20 °C til 37 °C) før bruk.

Skal ikke ristes.

Legemidler skal inspiseres visuelt før administrering. Oppløsninger som er misfargede, uklare eller har utfellinger skal ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruksanvisning

Kun til subkutan infusjon.

La oppløsningen nå rom- eller kroppstemperatur (20 °C til 37 °C) før bruk.

Skal ikke ristes.

Følg trinnene nedenfor og bruk aseptisk teknikk ved administrering av Xembify.

1. Inspiser hetteglasset: kontroller klarhet, farge og utløpsdato.
2. Forberedelse før infusjonen:
Samle sammen utstyret: Xembify hetteglass(ene), tilbehør, kanyleboks, pasientens behandlingsdagbok/loggbok og infusjonspumpen(e).

Rengjør et arbeidsområde.

Vask hendene.

3. Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset slik at midten av proppen blir synlig.
4. Tørk av proppen med sprit og la den tørke.

5. Bruk en steril sprøyte og nål, forbered å trekke opp Xembify ved å først injisere luft i hetteglasset tilsvarende mengden av Xembify som skal trekkes opp. Trekk så opp ønsket volum av Xembify. Ved behov for flere hetteglass for å oppnå ønsket dose, gjenta dette trinnet. (Figur 1)



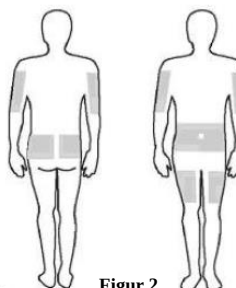
Figur 1

6. Bruk Xembify så snart som praktisk mulig, for å unngå mulig dannelse av partikler forårsaket av silikonbelagte sprøyter.
7. Følg produsentens anvisning for klargjøring av infusjonspumpen og tilførselsslangen. Tilførselsslangen klargjøres (primes) ved å fylle slangen/nålen med Xembify for å sikre at det ikke er gjenværende luft i tilførselsslangen eller nålen.

8. Velg antall og plassering av injeksjonssteder. Bytt sted for hver administrering. (Figur 2)

Infunder Xembify i mage, lår, overarmer, bak og/eller på siden av hoften.

Unngå benete områder, arr, områder med inflammasjon, overflatiske infeksjoner og blodårer.



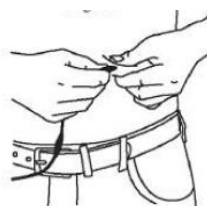
Figur 2

9. Rengjør injeksjonsstedet(ene) med antiseptisk oppløsning i en sirkulær bevegelse utover fra midten av stedet. Injeksjonsstedene skal være rene, tørre og ligge minst 5 cm fra hverandre. (Figur 3)



Figur 3

10. Grip huden mellom to fingre (klem sammen minst 2,5 cm hud) og før nålen i 90-graders vinkel inn i det subkutane vevet. (Figur 4)



Figur 4

11. Etter at nålen er ført inn, sjekk at den ikke ved et uhell har kommet inn i en blodåre. Fest en steril sprøyte til enden av den fylte tilførselsslangen, trekk tilbake sprøytetempet, og dersom du ser blod, ta ut nålen og kast nålen og tilførselsslangen. (Figur 5)



Figur 5

12. Når trinnene for fylling (priming) og innføring av nål skal gjentas, skal det brukes en ny nål, tilførselsslange og et nytt infusjonssted. For å holde nålen på plass, fest nålen til huden med sterilt gasbind og tape, eller gjennomsiktig forbindelse.

13. For de første to infusjonene skal infusjonshastigheten starte på 10 ml i timen per infusjonssted. Dersom dette tolereres godt og pasienten ikke får bivirkninger (se pkt. 4.4), kan hastigheten økes hvert 10 minutt til maksimalt 20 ml i timen per infusjonssted for barn og ungdom, og 25 ml i timen per infusjonssted for voksne. Dersom dette tolereres godt for to infusjoner, kan infusjonshastigheten gradvis økes til 35 ml i timen per infusjonssted.

Sørg for at infusjonsstedene er minst 5 cm fra hverandre hos pasienter i alle aldre. Helsepersonellet bestemmer antall infusjonssteder. Hos voksne kan doser over 30 ml fordeles slik pasienten foretrekker det. Det er ingen grense for antall infusjonssteder.

Barn vil trenge mindre totalvolum for en spesifikk Xembify-dose (mg/kg kroppsvekt) enn voksne. Helsepersonellet kan velge et mindre volum per sted for barn og/eller færre infusjonssteder for å få ønsket totaldose, avhengig av barnets behov.

Totalt dosevolum av Xembify fordeles på ønsket volum (ml/infusjonssted) for å finne antall infusjonssteder som skal brukes.

14. Noter informasjon om infusjonen (f.eks. batchnummer, utløpsdato, dose, dato, tidspunkt, infusjonsstedet(ene)s plassering, bivirkninger) i pasientens behandlingsdagbok eller infusjonslogg.
15. Kast nålene(e) og infusjonsslangene(e) i en egnet beholder. Følg produsentens anvisninger for oppbevaring av infusjonspumpen.
16. Kast delvis brukte hetteglass.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15351

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

26.04.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).