

 10. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Panzyga, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29797

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Panzyga 100 mg/ml

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg

(Renhed mindst 95 % IgG)

Hvert hætteglas på 10 ml indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hætteglas på 25 ml indeholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske på 50 ml indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske på 60 ml indeholder: 6 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske på 100 ml indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske på 200 ml indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske på 300 ml indeholder: 30 g humant normalt immunglobulin.

Fordeling af IgG-underklasserne (omtrentlige værdier):

 IgG1 65 %
IgG2 28 %
IgG3 3 %
IgG4 4 %

Minimumsniveau af IgG mod mæslinger er 9 IE/ml.

Det maksimale IgA-indhold er 300 mikrogram/ml

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 69 mg natrium pr. hætteglas med 100 ml, svarende til 3,45 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar eller let ugennemsigtig og farveløs eller bleggul. Opløsningens pH er 4,5 til 5,0, osmolaliteten er ≥ 240 mosmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling til voksne samt børn og unge (0-18 år) med:

* Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat produktion af antistoffer.
* Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af svære og tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten påvist specifik antistofsvigt (PSAF)\* eller serum IgG-niveau på < 4 g/l.

\*PSAF = ikke at være i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok-polysaccharid -og polypeptid antigen vacciner med mindst en fordobling i IgG‑antistoftiter.

Mæslingeprofylakse før/efter eksponering til modtagelige voksne, børn og unge (0‑18 år), hos hvem aktiv immunisering er kontraindiceret eller frarådes.

Der bør også tages hensyn til officielle anbefalinger om intravenøs anvendelse af humane immunglobuliner ved mæslingeprofylakse før/efter eksponering og aktiv immunisering.

Immunmodulation hos voksne samt børn og unge (0-18 år) med:

* Primær immuntrombocytopeni hos patienter med høj risiko for blødning eller forud for en operation for at korrigere trombocyttallet
* Guillain Barrés syndrom
* Kawasakis sygdom (i forbindelse med acetylsalicylsyre, se pkt. 4.2)
* Kronisk, inflammatorisk, demyelinerende polyradiculoneuropati (CIDP)
* Multifokal motorisk neuropati (MMN)

**4.2 Dosering og administration**

IVIg-behandling skal påbegyndes og overvåges under supervision af en erfaren læge i behandling af sygdomme i immunsystemet.

Dosering

Dosis og dosisregime er afhængige af indikationen.

Det kan være nødvendigt at individualisere doseringen for hver patient afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige og overvægtige patienter. Hos overvægtige patienter bør dosis baseres på den fysiologiske standardlegemsvægt.

Følgende dosisregimer er vejledende.

*Substitutionsbehandling ved primære immundefektsyndromer*

Dosisregimet bør opnå en IgG-dalkoncentration (målt før næste infusion) på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for alderen i populationen. Det tager 3‑6 måneder efter påbegyndt behandling, før der er opnået ligevægt (konstante IgG-niveauer). Den anbefalede startdosis er 0,4‑0,8 g/kg givet én gang, efterfulgt af mindst 0,2 g/kg givet hver 3.‑4. uge.

Den dosis, der er nødvendig for at opnå en laveste koncentration på 6 g/l, er i størrelsesordenen 0,2‑0,8 g/kg/måned. Doseringsintervallet, når der er opnået ligevægt, varierer fra 3‑4 uger.

IgG-dalkoncentrationer skal måles og vurderes i sammenhæng med forekomst af infektion. For at reducere hyppigheden af bakterieinfektioner kan det være nødvendigt at øge doseringen og sigte mod højere dalkoncentrationer.

*Erstatningsbehandling ved sekundære immundefekter (defineret i pkt. 4.1)*

Den anbefalede dosis er 0,2‑0,4 g/kg hver 3.‑4. uge.

IgG-dalkoncentrationer skal måles og vurderes sammen med forekomsten af infektion. Dosis skal justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse mod infektioner; en forøgelse kan blive nødvendig hos patienter med vedvarende infektion; en dosisnedsættelse kan overvejes, hvis patienten forbliver infektionsfri.

*Mæslingeprofylakse før/efter eksponering*

Profylakse efter eksponering

Hvis en modtagelig patient har været eksponeret for mæslinger, bør en dosis på 0,4 g/kg, der gives så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering, medføre et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger. Serumniveauerne skal kontrolleres efter 2 uger og dokumenteres. En yderligere dosis på 0,4 g/kg, der eventuelt gentages én gang efter 2 uger, kan være nødvendig for at opretholde serumniveauet > 240 mIE/ml.

Hvis en PID-/SID-patient har været eksponeret for mæslinger og regelmæssigt får IVIg-infusioner, bør det overvejes at administrere en ekstra dosis IVIg så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponeringen. En dosis på 0,4 g/kg bør give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger.

Profylakse før eksponering

Hvis en PID-/SID-patient er i risiko for fremtidig eksponering for mæslinger og får en IVIg-vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3.‑4. uge, bør denne dosis øges til 0,53 g/kg. Dette bør give et serumniveau på > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 22 dage efter infusionen.

***Immunmodulation ved:***

*Primær immuntrombocytopeni*

Der er to alternative behandlingsplaner:

* 0,8-1 g/kg givet på dag 1; denne dosis kan gentages én gang inden for 3 dage
* 0,4 g/kg givet dagligt i 2‑5 dage. Behandlingen kan gentages, hvis der forekommer tilbagefald.

*Guillain Barrés syndrom:*

0,4 g/kg/dag over 5 dage (mulig gentagelse af dosering i tilfælde af tilbagefald).

*Kawasakis sygdom:*

2,0 g/kg givet som en enkeltdosis. Patienter skal have samtidig behandling med acetylsalicylsyre.

*Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 sammenhængende dage.

Vedligeholdelsesdoser:

1 g/kg over 1-2 sammenhængende dage hver 3. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus; hvis der ikke ses en virkning efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langtidsbehandling være op til lægens afgørelse på grundlag af patientens respons og vedligeholdelsesresponset. Det kan være nødvendigt at tilpasse dosering og intervaller i overensstemmelse med sygdommens individuelle forløb.

*Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2‑5 sammenhængende dage

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2.-4. uge eller 2 g/kg hver 4.-8. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus: Hvis der ikke ses en virkning efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, skal langtidsbehandling være op til lægens afgørelse, baseret på patientens respons og vedligeholdelsesresponset. Det kan være nødvendigt at tilpasse dosering og intervaller i overensstemmelse med sygdommens individuelle forløb.

Dosisanbefalingerne er sammenfattet i følgende tabel:

| **Indikation** | **Dosis** | **Injektionshyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Substitutionsbehandling |  |  |
| Primære immundefektsyndromer | Startdosis:0,4-0,8 g/kgVedligeholdelsesdosis0,2-0,8 g/kg | hver 3.-4. uge |
| Sekundær immundefekt (defineret under pkt. 4.1) | 0,2-0,4 g/kg | hver 3.-4. uge |
| Immunmodulation |  |  |
| Mæslingeprofylakse før/efter eksponering:  |  |  |
| Profylakse efter eksponering hos modtagelige patienter | 0,4 g/kg | Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage, muligvis med gentagelse én gang efter 2 uger for at opretholde et serumniveau af mæslingeantistof > 240 mIE/ml |
| Profylakse efter eksponering hos PID-/SID-patienter | 0,4 g/kg | Ud over vedligeholdelsesbehandling, givet som en ekstra dosis inden for 6 dage efter eksponering |
| Profylakse før eksponering hos PID-/SID-patienter | 0,53 g/kg | Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3.‑4. uge, skal denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg. |
| Primær immuntrombocytopeni | 0,8-1 g/kgeller0,4 g/kg/dag | på dag 1, evt. gentaget én gang inden for 3 dagei 2-5 dage |
| Guillain Barrés syndrom | 0,4 g/kg/dag | i 5 dage |
| Kawasakis sygdom | 2 g/kg | i én dosis sammen med acetylsalicylsyre |
| Kronisk inflammatorisk demyelinerende polyradikuloneuropati (CIDP) | Startdosis:2 g/kgVedligeholdelsesdosis:1 g/kg | i doser fordelt over 2­5 dagehver 3. uge i delte doser over 1-2 dage |
| Multifokal motorisik neuropati (MMN) | Startdosis:2 g/kgVedligeholdelsesdosis:1 g/kgeller2 g/kg | i delte doser 2‑5 sammenhængende dagehver 2.–4. ugeellerhver 4.–8. uge i delte doser over 2‑5 dage |

*Pædiatrisk population*

Doseringen til børn og unge (0-18 år) er den samme som til voksne, idet doseringen for hver indikation er angivet efter legemsvægt og skal justeres efter det kliniske udfald af de ovennævnte tilstande.

Nedsat leverfunktion

Der forefindes ingen tilgængelig dokumentation der påkræver dosisjustering.

Nedsat nyrefunkton

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Ældre

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Humant normalt immunglobulin skal infunderes intravenøst ved en initial hastighed på 0,6 ml/kg/t i 30 min. Se pkt. 4.4. I tilfælde af bivirkninger, skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen standses. Hvis denne infusion tåles godt, kan administrationshastigheden gradvist øges til maksimalt 4,8 ml/kg/t.

Hos patienter med primære immundefektsyndromer, der har tålt infusionshastigheden på 4,8 ml/kg/t godt, kan hastigheden gradvist øges yderligere til maksimalt 8,4 ml/kg/t.

For at sikre, at eventuelle rester af lægemidlet, der måtte være i infusionsslangen, bliver infunderet, kan slangen skylles med enten 0,9 % saltvandsopløsning eller 5 % glucose i vand efter afslutning af infusionen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (humane immunglobuliner) eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og 6.1.

Patienter med selektiv IgA-defekt, som har udviklet antistoffer mod IgA, idet administration af et IgA-holdigt præparat kan resultere i anafylaksi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Sporbarhed*

*For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og batchnummer tydeligt registreres.*

*Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Potentielle komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienterne:

* ikke er følsomme over for humant normalt immunglobulin ved først at injicere præparatet langsomt (0,6‑1,2 ml/kg/time).
* overvåges nøje for eventuelle symptomer under hele infusionsforløbet. Især skal patienter, der behandles med humant normalt immunglobulin for første gang, patienter, der har skiftet fra et alternativt IVIg-præparat eller patienter, hvor der er gået lang tid siden den foregående infusion, overvåges under den første infusion og i den første time derefter i en kontrolleret situation i klinisk regi for at detektere potentielle negative tegn og for at sikre, at der straks kan administreres akut behandling, hvis der opstår problemer. Alle andre patienter skal observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Hos alle patienter kræves der ved IVIg-administration:

* tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusionen påbegyndes
* monitorering af urinudskillelse
* monitorering af serumkreatinin
* undgåelse af samtidig anvendelse af loop-diuretika (se 4.5)

I tilfælde af en bivirkning skal enten infusionshastigheden reduceres eller infusionen standses. Den nødvendige behandling afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad.

Infusionsrelateret reaktion

Visse bivirkninger (f.eks. hovedpine, rødmen, kulderystelser, myalgi, hvæsende vejrtrækning, takykardi, lændesmerter, kvalme og hypotension) kan henføres til infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed angivet i pkt. 4.2 skal nøje følges. Patienter skal nøje overvåges og omhyggeligt observeres for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden.

Bivirkninger kan optræde hyppigere

* hos patienter, der får humant, normalt immunglobulin første gang eller i sjældne tilfælde, hvis der er blevet skiftet til et andet humant normalt immunglobulin-præparat, eller hvis der er gået lang tid siden den foregående infusion.
* hos patienter med en ubehandlet infektion eller underliggende kronisk inflammation

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er sjældne.

Anafylaksi kan udvikles hos patienter:

* med ikke-detekterbar IgA, som har anti-IgA-antistoffer
* der har tålt tidligere behandling med humant, normalt immunglobulin.

I tilfælde af shock skal medicinsk standardbehandling af shock anvendes.

Tromboemboli

Der er klinisk dokumentation for en forbindelse mellem IVIg-administration og tromboemboliske hændelser såsom myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse (herunder slagtilfælde), lungeemboli og dybe venetromboser, der antages at være forbundet med en relativ stigning i blodets viskositet på grund af den høje indstrømning af immunglobulin hos risikopatienter. Der skal udvises forsigtighed ved ordination og infusion af IVIg hos overvægtige patienter og hos patienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hændelser (såsom fremskreden alder, højt blodtryk, diabetes mellitus og forudgående vaskulær sygdom eller trombotiske hændelser, patienter med erhvervede eller medfødte trombofile lidelser, patienter med længere perioder af immobilisering, patienter med alvorlig hypovolæmi og patienter med sygdomme, der øger blodets viskositet).

Hos patienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-præparater administreres ved den laveste mulige infusionshastighed og -dosis.

Akut nyresvigt

Tilfælde af akut nyresvigt er blevet indberettet hos patienter, der får IVIg-behandling. I de fleste tilfælde er der identificeret risikofaktorer såsom eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, samtidig behandling med nefrotoksiske præparater eller en alder over 65 år.

Nyreparametre skal vurderes forud for infusion af IVIg, særligt hos patienter, der bedømmes til at have en potentiel, forhøjet risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen med passende intervaller. Hos patienter med risiko for akut nyresvigt skal IVIg-præparater administreres ved den laveste mulige infusionshastighed og -dosis. I tilfælde af nedsat nyrefunktion skal seponering af IVIg overvejes.

Mens indberetninger med nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er blevet associeret med anvendelsen af mange godkendte IVIg-præparater, der indeholder forskellige hjælpestoffer såsom saccharose, glucose og maltose, var de præparater, der indeholdt saccharose som stabilisator, overrepræsenterede. Hos risikopatienter kan anvendelse af IVIg-præparater, der ikke indeholder disse hjælpestoffer, overvejes. Panzyga indeholder ikke saccharose, maltose eller glucose.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Der er blevet indberettet forekomst af aseptisk meningitissyndrom i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet begynder normalt inden for nogle timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Cerebrospinalvæske (CSF)-undersøgelser er ofte positive med pleocytose på op til flere tusinde celler pr. mm3, fortrinsvis fra granulocytserier og forhøjede proteinniveauer på op til flere hundrede mg/dl.

AMS kan forekomme hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høje doser (2 g/kg).

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer skal have en grundig, neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser, for at udelukke andre grunde til meningitis.

Seponering af IVIg-behandling har resulteret i remission af AMS inden for nogle dage uden følgesygdomme.

Hæmolytisk anæmi

IVIg-præparater kan indeholde blodtypeantistoffer, der kan virke som hæmolysiner og inducere *in vivo-*coatin*g* af røde blodlegemer (RBC) med immunglobulin, som forårsager en positiv, direkte antiglobulinreaktion (Coombs’ test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling på grund af forøget RBC-sekvestrering. IVIg-modtagere skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).

Neutropeni/leukopeni

Et forbigående fald i neutrofiltal og/eller episoder af neutropeni, der undertiden kan være alvorlig, er blevet indberettet efter behandling med IVIg. Dette forekommer typisk inden for timer eller dage efter IVIg-administration og forsvinder spontant inden for 7 til 14 dage.

Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der får IVIg, har der været nogle rapporter om akut, non-kardiogent lungeødem [transfusionsrelateret, akut lungeskade (TRALI)]. TRALI er karakteriseret ved svær hypoksi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypotension. Symptomer på TRALI udvikles typisk under eller inden for 6 timer efter en transfusion, ofte inden for 1-2 timer. Derfor skal IVIg-modtagere overvåges for og IVIg-infusion øjeblikkeligt standses i tilfælde af pulmonale bivirkninger. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig håndtering på intensivafdeling.

Interferens med serologiske undersøgelser

Efter administrationen af immunglobulin kan den kortvarige vækst af forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i misvisende falske positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer mod erytrocytantigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med nogle serologiske undersøgelser for antistoffer mod røde blodlegemer, for eksempel den direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs' test).

Stoffer, der kan overføres

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner, der stammer fra anvendelsen af lægemidler, som er fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte portioner og plasmapools for specifikke infektionsmarkører og brug af effektive fremstillingsprocesser til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af disse forholdsregler kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke udelukkes helt i forbindelse med administration af medicinske præparater, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nye vira eller andre patogener.

Ovenstående forholdsregler betragtes som effektive over for kappebærende vira såsom hiv, HBV og HCV, og over for de ikke-kappebærende vira HAV og parvovirus B19.

Klinisk erfaring taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det formodes også, at antistofindholdet yder et vigtigt bidrag til virussikkerheden.

Dette lægemiddel indeholder 69 mg natrium pr. hætteglas med 100 ml, svarende til 3,45 % af den WHO anbefalede, maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder både for voksne og børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vacciner med levende, svækkede vira

Administration af immunglobulin kan i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder forringe virkningen af vacciner med levende, svækkede vira såsom mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter administration af dette lægemiddel skal der gå 3 måneder inden vaccination med vacciner, der indeholder levende, svækkede vira. I tilfælde af mæslinger kan denne forringelse vare i op til 1 år. Patienter, der får mæslingevaccine, skal derfor undersøges for antistof.

Loop-diuretika

Undgå samtidig anvendelse af loop-diuretika

Pædiatrisk population

De angivne interaktioner gælder både for voksne og børn.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på fertiliteten.

Graviditet

Sikkerheden ved brug af dette medicinske præparat til gravide kvinder er ikke blevet dokumenteret i kontrollerede, kliniske studier og må derfor kun gives med forsigtighed til gravide kvinder. Det er påvist, at IVIg-præparater krydser placenta, i stigende grad i løbet af tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på graviditetsforløbet eller på fostret og den nyfødte.

Amning

Sikkerheden af dette lægemiddel ved anvendelse under graviditeten hos mennesker er ikke blevet klarlagt i kontrollerede kliniske studier, og derfor bør det kun gives med forsigtighed til ammende mødre. Immunglobuliner udskilles i modermælken. Der forventes ingen skadelige virkninger på nyfødte/spædbørn der ammes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Panzyga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør dog vente indtil disse er forsvundet, før de kører eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkninger, der er forårsaget af humane normale immunglobuliner (efter faldende hyppighed) omfatter (se også pkt. 4.4):

* kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter
* reversible hæmolytiske reaktioner, specielt hos patienter med blodtyperne A, B og AB, og (sjældent) hæmolytisk anæmi, der kræver transfusion
* (sjældent) et pludseligt blodtryksfald og i enkelte tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har vist tegn på overfølsomhed ved tidligere administration
* (sjældent) forbigående kutanreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus – ukendt hyppighed)
* (meget sjældent) tromboemboliske bivirkninger, såsom myokardieinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli, dybe venetromboser
* tilfælde af reversibel aseptisk meningitis
* tilfælde af forhøjet serumcreatininniveau og/eller forekomst af akut nyresvigt
* tilfælde af transfusionsrelateret, akut lungeskade (TRALI).

Bivirkninger i tabelform

Tabellen herunder er i overensstemmelse med MedDRA systemorganklassifikationen (systemorganklasser og terminologi).

Hyppigheder er blevet vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver organklasse angives bivirkninger i rækkefølge med aftagende sværhedsgrad.

Hyppighed af bivirkninger i kliniske studier med Panzyga:

| **MedDRA systemorganklasse i rækkefølge:** | **Bivirkning** | **Hyppighed pr. infusion** | **Hyppighed pr. patient** |
| --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Hæmolyse†, anæmi, leukopeni | Ikke almindelig | Almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine --------------------------------Aseptisk meningitis, hypæstesi, svimmelhed | Almindelig----------------------Ikke almindelig | Meget almindelig-----------------------Almindelig |
| Øjne | Øjenkløe | Ikke almindelig | Almindelig |
| Øre og labyrint | Ørepine | Ikke almindelig | Almindelig |
| Hjerte | Tachykardi | Ikke almindelig | Almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Ikke almindelig | Almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme-------------------------------Opkastning, abdominalsmerter, abdominalt ubehag | Almindelig----------------------------Ikke almindelig | Meget almindelig-----------------------Almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Ikke almindelig | Almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter eller stivhed | Ikke almindelig | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Pyreksi--------------------------------Kuldegysninger, smerter i brystet, smerter, kuldefornemmelse, asteni, udmattelse, kløe på infusionsstedet | Almindelig----------------------Ikke almindelig | Meget almindelig-----------------------Almindelig |
| Undersøgelser | Øget leverenzym | Ikke almindelig | Almindelig |

*† subklinisk tilfælde*

Følgende bivirkninger blev indberettet efter markedsføringen af Panzyga.

Hyppigheden af bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, kan dog ikke estimeres ud fra de tilgængelige data.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (SOC) iht. MedDRA-database** | **Bivirkning (PC)** | **Hyppighed** |
| Immunsystemet | Anafylaktoid reaktion, overfølsomhed | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Angst | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hypæstesi, paræstesier, tremor | Ikke kendt |
| Hjerte | Takykardi | Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste, dyspnø | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominalsmerter, diarré | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Erythema, kløe, udslæt, urticaria | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelspasmer, nakkesmerter, smerter i ekstremiteterne | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni, ubehag i brystet, smerter i brystet, udmattelse, varmefølelse, utilpashed  | Ikke kendt |

Følgende reaktioner er blevet rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling og kan også forekomme efter administration af Panzyga:

| **MedDRA systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Pancytopeni |
| Immunsystemet  | Anafylaktoid reaktion, angioødem, ansigtsødem |
| Metabolisme og ernæring | Overhydrering, (pseudo)hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Uro, konfusionstilstand, nervøsitet |
| Nervesystemet | Cerebrovaskulær hændelse, koma, bevidsthedstab, kramper, encefalopati, migræne, taleforstyrrelser, fotofobi |
| Hjerte | Hjertestop, angina pectoris, bradykardi, palpitationer, cyanose |
| Vaskulære sygdomme | Perifert kredsløbssvigt eller kollaps, phlebitis, bleghed |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Åndedrætssvigt, apnø, akut respiratorisk distress-syndrom, lungeødem, bronkospasme, hypoxi, hvæsende respiration |
| Lever og galdeveje | Nedsat leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Steven-Johnsons syndrom, epidermolyse, afskalning af huden, eksem, (bulløs) dermatitis, alopeci |
| Nyrer og urinveje | Nyresmerter |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktion på injektionsstedet, hedeture, influenzalignende sygdom, rødmen, ødem, letargi, brændende fornemmelse, hyperhidrose |
| Undersøgelser | Positiv direkte Coombs’ test, falsk øget erytrocyt-sedimentationshastighed, nedsat iltmætning |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

For beskrivelse af udvalgte bivirkninger, såsom overfølsomhedsreaktioner, tromboemboli, akut nyresvigt, aseptisk meningitissyndrom og hæmolytisk anæmi, se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Bivirkningers hyppighed, type og sværhedsgrad hos børn er de samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til overhydrering og hyperviskositet, særligt hos risikopatienter, herunder spædbørn, ældre patienter eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner: immunoglobuliner, normal human til intravasc. brug. ATC-kode: J 06 BA 02.

Humant normalt immunglobulin indeholder især immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod smitstoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der er til stede i normalpopulationen. Den fremstilles sædvanligvis af plasmapools fra ikke mindre end 1000 portioner fra donorer. Den har en fordeling af immunglobulin G-underklasser, der er næsten proportional med fordelingen i naturligt humant plasma. Passende doser af dette medicinske præparat kan genoprette unormalt lave niveauer af immunglobulin G til det normale niveau.

Virkningsmekanismen ved indikationer ud over substitutionsbehandling er ikke fuldt klarlagt.

Kliniske studier

Der blev udført et prospektivt, ikke-blindet, ikke-kontrolleret studie med 51 patienter med primære immundefektsyndromer. Patienterne blev inddelt i 3 aldersgrupper (≥2 år og < 12 år, ≥12 år og < 16 år, ≥16 år og ≤75 år). Studiets primære endepunkt var andelen af svære bakterieinfektioner (SBI) pr. patienteksponeringsår. Patienterne fik i alt 17 eller 13 infusioner med Panzyga i løbet af dette studie, afhængigt af om deres normale behandlingsintervaller var hhv. hver 3. eller 4. uge. Dosis var 0,2-0,8 g/kg, som blev infunderet med stigende infusionshastigheder op til maksimalt 0,08 ml/kg/min. To patienter oplevede 4 svære bakterieinfektioner. Med i alt 50,2 patienteksponeringsår var resultatet for dette primære endepunkt 0,08 SBI/patienteksponeringsår med en øvre 99 % konfidensintervalgrænse på 0,5. Også de andre effektivitetsparametre, beregnet efter patienteksponeringsår, såsom andre infektioner og dage med brug af antibiotika, fravær fra skole eller arbejde samt indlæggelse på grund af infektion, var på linje med det, der er blevet offentliggjort for andre IVIg, som er udviklet tidligere.

Dette studie blev fulgt op af et udvidet studie, der blev udført for at vurdere tolerabiliteten af Panzyga, når det blev administreret ved højere infusionshastigheder (fra 0,08 ml/kg/min op til 0,14 ml/kg/min). I alt var 21 patienter optaget i studiet. Præparatet var veltålt, og alle patienter fuldførte studiet som planlagt. Studiemedicinrelaterede bivirkninger blev indberettet hos 2 børn og 2 voksne. De mest almindeligt indberettede reaktioner var kvalme og hovedpine.

Der blev udført et yderligere prospektivt, ikke-blindet, ikke-kontrolleret studie med 40 patienter med immuntrombocytopen purpura af mindst 12 måneders varighed. Patienterne fik en daglig dosis på 1 g/kg i 2 på hinanden følgende dage. Alternativt respons (AR) ifølge EMAs retningslinjer blev defineret som en stigning i blodpladetal ved baseline til ≥ 30 x 109/l og til mindst det dobbelte af baselinetallet, bekræftet ved 2 separate lejligheder med mindst 7 dage imellem, og fravær af blødning. En alternativt respons (AR) blev observeret hos 24 patienter (66,7 %).

Komplet respons (CR) ifølge EMAs retningslinjer blev defineret som opnåelse af et blodpladetal ≥ 100 x 109/l, opnået ved mindst 2 separate besøg med mindst 7 dage imellem, uden nye blødninger. Komplet respons (CR) blev observeret hos 18 patienter (50,0 %).

Tab af AR/CR blev anvendt, hvis kriterierne for AR/CR var opfyldt, men senere blev forringet ved et fald i blodpladetallet til < 30 x 109/l (AR) eller < 100 x 109/l (CR) eller et fald i blodpladetallet til mindre end det dobbelte af baselinetallet eller ved forekomst af blødning. Vedrørende tab af AR havde 11 ud af 24 patienter (45,8 %), der opfyldte AR-kriterierne, et tab af reaktion. Tab af CR blev iagttaget hos 14 ud af 18 patienter (77,8 %), der opfyldte CR-kriterierne.

For sikkerhedsinformation udledt af kliniske studier, se pkt. 4.8.

Pædiatrisk population

Der var ingen større forskelle i andelen af børn eller unge patienter med bivirkninger sammenlignet med voksne. Bivirkninger, der kunne henføres til systemorganklassen "infektioner og parasitære sygdomme", var de mest almindelige bivirkninger, der blev set i alle aldersgrupper; de blev dog indberettet med en højere procentdel af børn og unge patienter. Samme forskel blev iagttaget for bivirkninger i systemorganklassen ”mave-tarm-kanalen”. Der blev også bemærket en højere procentdel af børn blandt patienter med bivirkninger i systemorganklassen ”hud og subkutane væv”.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Humant normalt immunglobulin er umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt i recipientens kredsløb efter intravenøs administration.

Fordeling

Det fordeles forholdsvist hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske; efter ca. 3-5 dage er ligevægt opnået mellem de intra- og ekstravaskulære rum.

Elimination

Panzyga har en gennemsnitlig halveringstid på ca. 26-39 dage. Denne halveringstid kan variere fra patient til patient, specielt ved primær immundefekt.

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i celler i det reticuloendotheliale system.

Pædiatrisk population

Der gives en oversigt over resultaterne af de farmakokinetiske studier i de forskellige pædiatriske aldersgrupper i nedenstående tabel med en sammenligning med voksne.

*Oversigt over farmakokinetiske egenskaber for total IgG for Panzyga, opdelt efter forskellige aldersgrupper (middelværdier)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | *Pædiatrisk population* | *Voksne* | *Alle aldersgrupper* |
| *Børn* | *Unge* |
|  |  | ≥ 2 til < 12 år | ≥ 12 til < 16 år | ≥ 16 til ≤ 75 år |
| *Parameter* | *Enhed* | *N= 13* | *N= 12* | *N= 26* | *N= 51* |
| Cmax | g/l | 18,6 | 19,3 | 17,1 | 18,2 |
| Cmin[interval] | 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] |
| AUC0‑tau | hg/l | 6957 | 6826 | 7224 | 7182 |
| t½ | dage | 36 | 33 | 37 | 36 |

 Mæslingeprofylakse før/efter eksponering

Der er ikke udført kliniske studier med modtagelige patienter vedrørende mæslingeprofylakse før/efter eksponering.

Panzyga opfylder specifikationen for minimumstærskelværdien for mæslingeantistofstyrke på 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)-standarden. Doseringen er baseret på farmakokinetiske beregninger, som tager højde for legemsvægt, blodvolumen og halveringstid for immunglobuliner. Disse beregninger forudsiger en:

▪ Serumtiter efter 13,5 dage = 270 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg) Dette giver en sikkerhedsmargen, der er mere end dobbelt så stor som WHO's beskyttelsestiter på 120 mIE/ml

▪ Serumtiter efter 22 dage (t1/ 2) = 180 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg)

▪ Serumtiter efter 22 dage (t1/ 2) = 238,5 mIE/ml (dosis: 0,53 g/kg –profylakse før eksponering)

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Immunglobuliner er normale bestanddele i menneskekroppen.

Sikkerheden ved Panzyga er blevet påvist i flere prækliniske, sikkerhedsfarmakologiske (kardiovaskulære, respiratoriske og bronkospastiske virkninger, trombogenicitet) og toksikologiske studier (akut toksicitet, lokal tolerance). Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet. Studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet er ikke mulige at gennemføre på grund af induktion af og interferens med dannelsen af antistoffer mod heterologe proteiner. Eftersom klinisk erfaring ikke tilvejebringer dokumentation for karcinogent potentiale ved immunglobuliner, blev der ikke udført eksperimentelle genotoksicitets-/karcino­genicitetsstudier med heterogene arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller med andre IVIg-præparater.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Præparatet kan opbevares ved temperaturer over +8 °C og under +25 °C i op til 12 måneder uden at blive anbragt i køleskab igen i denne periode. Hvis ikke det anvendes i løbet af denne periode eller efter udløbsdatoen, hvis denne er først, skal det kasseres.

Datoen, hvor præparatet blev taget ud af køleskabet, skal registreres på den ydre æske.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakningsstørrelser:

1 g i 10 ml i et 20 ml hætteglas

2,5 g i 25 ml i et 30 ml hætteglas

5 g i 50 ml i en 70 ml flaske

6 g i 60 ml i en 70 ml flaske

10 g i 100 ml i en 100 ml flaske

3 x 10 g i 3 x 100 ml i en 100 ml flaske

20 g i 200 ml i en 250 ml flaske

3 x 20 g i 3 x 200 ml i en 250 ml flaske

30 g i 300 ml i en 300 ml flaske

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hætteglassene/flaskerne er fremstillet af type II-glas, der er lukket med brombutylgummipropper og forseglet med afrivningshætter af aluminium.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Præparatet skal bringes til stue- eller kropstemperatur inden anvendelsen.

Opløsningen skal være klar eller let ugennemsigtig og farveløs eller bleggul.

Opløsninger, der er uklare eller har bundfald, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Octapharma AB

Lars Forssells gata 23

S-112 75 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H

Oberlaaer Str. 235

1100 Vienna

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55998

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. marts 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. februar 2025