

 30. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xembify, injektionsvæske, opløsning**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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

33387

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xembify

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin 200 mg

(renhed: mindst 98 % er immunglobulin type G (IgG))

Hvert hætteglas på 5 ml indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 10 ml indeholder: 2 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 50 ml indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-underklasserne (omtrentlige værdier):

IgG1 ............. 62 %

IgG2 ............. 30 %

IgG3 ............. 4,3 %

IgG4 ............. 3,2 %

Det maksimale indhold af IgA er 160 mikrogram/ml.

Fremstillet fra donorplasma fra mennesker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Subkutan injektionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar til let opaliserende og farveløs eller lysegul eller lysebrun.

Xembify har et omtrentligt osmolalitetsinterval på 280 til 404 mOsmol/kg og et pH-interval på 4,1 til 4,8.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling hos voksne samt børn og unge (0‑18 år) med:

* Primære immundefektsyndromer (PID) med hæmmet antistofproduktion (se pkt. 4.4).
* Hypogammaglobulinæmi og tilbagevendende bakterieinfektioner hos patienter med kronisk lymfocytisk leukæmi (CLL), hvor profylaktiske antibiotika har svigtet eller er kontraindiceret.
* Hypogammaglobulinæmi og tilbagevendende bakterieinfektioner hos patienter med myelomatose (MM).
* Hypogammaglobulinæmi hos patienter før og efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

**4.2 Dosering og administration**

Substitutionsbehandling skal påbegyndes og overvåges under opsyn af en læge, der har erfaring i behandling af immundefekt.

Dosering

Dosis og dosisregime afhænger af indikationen.

*Substitutionsbehandling*

Præparatet skal administreres subkutant.

Ved substitutionsbehandling kan der være behov for at individualisere dosis for hver patient afhængig af det farmakokinetiske og kliniske respons. Følgende dosisregimer er vejledende:

Dosisregimet bør opnå et minimumsniveau af IgG (målt før næste infusion) på mindst 5 til 6 g/l og sigte mod at ligge inden for referenceintervallet for serum-IgG for alder. En støddosis på mindst 0,2 til 0,5 g/kg (1 til 2,5 ml/kg) legemsvægt kan være påkrævet. Det kan være nødvendigt at opdele denne over flere dage med en maksimal daglig dosis på 0,1 til 0,15 g/kg legemsvægt.

Efter *steady-state* IgG-niveauer er nået, administreres vedligeholdelsesdoser med gentagne intervaller (ca. en gang om ugen) til opnåelse af en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4‑0,8 g/kg legemsvægt. Det kan være nødvendigt at injicere hver enkeltdosis på forskellige anatomiske steder.

Minimumsniveauerne bør måles og vurderes i forbindelse med forekomsten af infektion. Det kan være nødvendigt at øge doseringen og stræbe efter højere minimumsniveauer for at reducere infektionshyppigheden.

*Ældre*

Da dosis gives efter legemsvægt og tilpasses det kliniske udfald af ovennævnte tilstande, anses dosis hos den ældre population ikke for at være forskellig fra dosis hos patienter i alderen 18‑65 år.

I kliniske studier blev Xembify evalueret hos 5 forsøgspersoner > 65 år med PID, og ingen specifikke dosisjusteringer var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer.

*Pædiatrisk population*

Doseringen hos børn og unge (0‑18 år) er ikke forskellig fra den hos voksne, da doseringen for hver indikation er givet efter legemsvægt og tilpasset det kliniske udfald ved indikationer for substitutionsbehandlinger.

Xembify blev evalueret hos 43 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 til og med 16 år med PID, som omfattede 28 forsøgspersoner i alderen 12 år eller yngre. Det var ikke nødvendigt med specifikke dosiskrav hos pædiatriske forsøgspersoner for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Subkutan infusion til hjemmebehandling skal påbegyndes og overvåges af en sundhedsperson med erfaring i vejledning af patienter i hjemmebehandling. Infusionspumper, der er egnede til subkutan administration af immunglobuliner, kan anvendes. Patienten eller en omsorgsperson skal instrueres i at bruge en infusionspumpe, i infusionsteknikkerne, i at føre en behandlingsdagbog, i at genkende alvorlige bivirkninger og at træffe de rette foranstaltninger, hvis de opstår.

Xembify kan injiceres på steder såsom mave, lår, overarm og lateral hofte.

Den anbefalede indledende infusionshastighed afhænger af patientens individuelle behov. Justering af infusionshastighed og infusionsvolumen pr. sted er baseret på personens tolerance.

Det anbefales at anvende en indledende administrationshastighed på 10 ml/t/infusionssted. Hvis det er veltolereret (se pkt. 4.4), kan administrationshastigheden øges med intervaller på mindst 10 minutter til maksimalt 20 ml/t/infusionssted for pædiatriske patienter og til maksimalt 25 ml/t/infusionssted for voksne under de første to infusioner.

Hvis det er veltolereret (se pkt. 4.4) ved to infusioner, kan infusionshastigheden gradvist øges til 35 ml/t/sted.

Der kan bruges mere end én pumpe samtidigt. Mængden af præparat, der infunderes på et bestemt sted, varierer. Hos spædbørn og børn kan infusionsstederne ændres for hver 5‑15 ml. Hos voksne kan doser over 30 ml deles i henhold til patientens præference. Der er ingen grænse for antallet af infusionssteder. Infusionsstederne skal være mindst 5 cm fra hinanden. Infusionsstederne skal roteres, og fremspringende knogler skal undgås.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4). Xembify må ikke gives intravaskulært eller intramuskulært.

Patienter, der har haft en anafylaktisk eller svær systemisk reaktion på administration af humant immunglobulin.

Patienter med IgA-defekt med antistoffer mod IgA og tidligere overfølsomhed over for behandling med humant immunglobulin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Hvis Xembify ved et uheld administreres i et blodkar, kan patienten udvikle shock.

Den anbefalede infusionshastighed angivet i pkt. 4.2 skal følges nøje. Patienter skal overvåges nøje og følges tæt for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme mere hyppigt hos patienter, der får humant normalt immunglobulin for første gang, eller i sjældne tilfælde når det humane, normale immunglobulin-præparat udskiftes, eller hvis der er gået lang tid siden den sidste infusion.

Mulige komplikationer kan ofte undgås ved:

* indledningsvis at injicere præparatet langsomt (højst 25 ml/t/sted)
* at sikre, at patienterne overvåges nøje for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden. Især skal patienter, der er naive med hensyn til humant normalt immunglobulin, patienter, der skiftede fra et alternativt immunglobulin-præparat, eller hvis der er gået lang tid siden den tidligere infusion, overvåges under den første infusion og i den første time efter den første infusion for at detektere mulige tegn på bivirkninger.

Alle andre patienter skal observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Hvis der opstår en bivirkning, skal administrationshastigheden enten reduceres, eller infusionen skal stoppes. Den påkrævede behandling afhænger af arten og sværhedsgraden af bivirkningen. Allergiske eller anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkelig seponering.

I tilfælde af shock skal der iværksættes medicinsk standardbehandling mod shock.

Overfølsomhed

Reelle allergiske reaktioner er sjældne. De kan især forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer, som bør behandles med særlig forsigtighed. Patienter med anti-IgA-antistoffer, for hvem behandling med subkutane IgG-præparater fortsat er den eneste mulighed, bør kun behandles med Xembify under nøje lægelig overvågning.

Humant normalt immunglobulin kan i sjældne tilfælde inducere blodtryksfald med anafylaktisk reaktion selv hos patienter, som tidligere har tolereret behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboemboli

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde, dyb venetrombose og lungeemboli, har været forbundet med brugen af immunglobuliner. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede før brug af immunglobuliner. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hændelser (såsom brug af østrogener, fremskreden alder, hypertension, diabetes mellitus og tidligere vaskulær sygdom eller trombotiske episoder, patienter med erhvervede eller nedarvede trombofile sygdomme, patienter med langvarige immobiliseringsperioder, svært hypovolæmiske patienter, patienter med sygdomme, der øger blodets viskositet).

Patienterne bør informeres om de første symptomer på tromboemboliske hændelser, herunder åndenød, smerter og hævelse af et af lemmerne, fokalneurologiske udfald og brystsmerter, og bør rådes til straks at kontakte deres læge ved symptomdebut.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret at forekomme i forbindelse med subkutan immunglobulin-behandling. Symptomerne begynder normalt inden for flere timer til 2 dage efter behandlingen. AMS kan forekomme oftere hos kvinder end hos mænd. AMS er karakteriseret ved følgende tegn og symptomer: kraftig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, fotofobi, kvalme og opkastning. Patienter, der udviser tegn og symptomer på AMS, skal gennemgå en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-analyser, for at udelukke andre årsager til meningitis. Seponering af immunglobulin-behandling kan føre til remission af AMS i løbet af flere dage uden følgevirkninger.

Patienterne skal informeres om de første symptomer på AMS. AMS kan forekomme hyppigere i forbindelse med høje doser og/eller hurtig infusion.

Nyredysfunktion/-svigt

Der er rapporteret om alvorlige nyrebivirkninger hos patienter, der får immunglobulin-behandling, især præparater, der indeholder saccharose (Xembify indeholder ikke saccharose). Disse omfatter akut nyresvigt, akut tubulær nekrose, proksimal tubulær nefropati og osmotisk nefrose. Faktorer, der øger risikoen for nyrekomplikationer, omfatter, men er ikke begrænset til eksisterende nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus, hypovolæmi, samtidige nefrotoksiske lægemidler, alder over 65 år, sepsis, hyperviskositet og paraproteinæmi.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør også overvåges, især patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller risiko for akut nyresvigt.

Interferens med serologiske tests

Efter en injektion af immunglobulin kan den forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod forårsage vildledende positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer mod erytrocytantigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med nogle serologiske tests for antistoffer mod røde blodlegemer, f.eks. den direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs-test). I tilfælde af høje doser eller anden blodtype end O kan der forekomme hæmolyse, derfor anbefales overvågning.

Stoffer, der kan overføres

Standard forholdsregler for at forhindre infektioner, der skyldes brugen af lægemidler fremstillet fra humant blod eller plasma, inkluderer udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapuljer for specifikke infektionsmarkører og inklusion af effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan risikoen for overførsel af infektionsstoffer ikke helt udelukkes, når der administreres lægemidler fremstillet fra humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nye vira og andre patogener.

Disse forholdsregler anses for at være effektive for kappeklædte vira, såsom human immundefektvirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV), og for den ikke-kappeklædte hepatitis A-virus (HAV). De forholdsregler, der tages, kan være af begrænset værdi mod ikke-kappeklædte vira, såsom parvovirus B19.

Der er betryggende klinisk erfaring angående udebleven hepatitis A- eller parvovirus B19-overførsel med immunglobuliner, og det antages også, at antistofindholdet yder et vigtigt bidrag til den virale sikkerhed.

Det anbefales kraftigt, at præparatets navn og batchnummer registreres, hver gang Xembify administreres til en patient, for at bibeholde en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af præparatet.

Pædiatrisk population

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

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

Levende, svækkede virusvacciner

Administration af immunglobulin kan svække virkningen af vacciner med levende, svækket virus, såsom mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper, i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder. Efter administration af dette lægemiddel bør der gå 3 måneder før vaccination med levende, svækkede virusvacciner. Virkningen af vacciner mod mæslinger kan være svækket i op til et år.

Derfor bør antistofstatus kontrolleres hos patienter, der får vaccine mod mæslinger.

Pædiatrisk population

De anførte interaktioner gælder for både for voksne og den pædiatriske population.

Ældre

De anførte interaktioner gælder for ældre.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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 gravide kvinder og ammende mødre.

Immunglobulin-præparater har vist sig at krydse placenta, i stigende grad i det tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på, at der ikke kan forventes nogen skadelige virkninger i løbet af graviditeten eller på fosteret og det nyfødte barn.

Amning

Immunglobuliner udskilles i mælken og kan måske bidrage til at beskytte den nyfødte mod patogener, som kan overføres via slimhinder.

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Xembify påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente til disse går væk, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkninger, såsom kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter, kan til tider forekomme.

I sjældne tilfælde kan humane normale immunglobuliner fremkalde pludseligt blodtryksfald og i enkeltstående tilfælde anafylaktisk shock, også hos patienter, som ikke har udvist overfølsomhed ved tidligere administration.

Lokale reaktioner på infusionsstederne: hævelse, ømhed, rødme, induration, lokal varme, kløe, blå mærker og udslæt kan forekomme hyppigt.

Se pkt. 4.4 hvad angår sikkerhedsoplysninger om stoffer, der kan overføres.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden ved Xembify administreret subkutant blev evalueret i to prospektive, åbne, ikke-kontrollerede, fase 3-multicenterstudier med 110 mandlige eller kvindelige forsøgspersoner i alderen 2‑72 år med primær immundefekt (PID), der tidligere blev behandlet med IVIg/SCIg. Niogfyrre (49) forsøgspersoner var i det nordamerikanske studie og 61 forsøgspersoner i det europæiske studie.

Samlet i begge studier seponerede otte forsøgspersoner Xembify på grund af bivirkninger, alle var lette eller moderate i sværhedsgrad undtagen aortainsufficiens på grund af medfødt anomali.

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket terminologiniveau).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den 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). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først (alle er klassificeret som ikke alvorlige).

**Hyppighed af bivirkninger med Xembify hos 1 % eller flere af forsøgspersonerne og pr. infusion i de kliniske studier**

| **MedDRA systemorganklasse (SOC)** | **Bivirkning** | **Hyppighed pr. forsøgspersona****(N=110 forsøgspersoner)** | **Hyppighed pr. infusionb****(N=4 098 infusioner)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Rhinitis | 3 (2,7 %) almindelig | 4 (0,0010) ikke almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine | 4 (3,6 %) almindelig | 4 (0,0010) ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | 3 (2,7 %) almindelig | 3 (0,0007) sjælden |
| Kvalme | 2 (1,8 %) almindelig | 2 (0,0005) sjælden |
| Hud og subkutane væv | Papel | 2 (1,8 %) almindelig | 2 (0,0005) sjælden |
| Pruritus | 2 (1,8 %) almindelig | 2 (0,0005) sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | 3 (2,7 %) almindelig | 3 (0,0007) sjælden |
| Rygsmerter | 3 (2,7 %) almindelig | 3 (0,0007) sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Lokal reaktion på infusionsstedet | 35 (31,8 %) meget almindelig | 125 (0,0305) almindelig |
| Pyreksi | 2 (1,8 %) almindelig | 4 (0,0010) ikke almindelig |
| Undersøgelser | Nedsat immunglobulin G i blodet | 2 (1,8 %) almindelig | 2 (0,0005) sjælden |

a Hyppigheden pr. forsøgsperson beregnes ved hjælp af antallet af forsøgspersoner med bivirkninger, undtagen infektioner, hvor der var et i det mindste muligt kausalt forhold med Xembify, divideret med det samlede antal forsøgspersoner.

b Hyppigheden pr. infusion beregnes ved hjælp af antallet af infusioner forbundet med bivirkninger, undtagen infektioner, hvor der var et i det mindste kausalt sammenhæng med Xembify, divideret med det samlede antal infusioner.

Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet identificeret og rapporteret under brug af Xembify efter markedsføring: lokal reaktion på infusionsstedet, såsom erytem og hævelse, dyspnø, træthed, smerter, kvalme og hovedpine. Det er ikke altid muligt pålideligt at estimere hyppigheden af disse reaktioner.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger i den pædiatriske population forventes at være den samme som for 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 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**

Konsekvenserne af en overdosering er ukendte.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsera og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til ekstravaskulær administration, ATC-kode: J06BA01

Virkningsmekanisme

Xembify leverer et bredt spektrum af opsoniserende og neutraliserende immunglobulin G (IgG)-antistoffer mod bakterielle, virale, parasitære og mykoplasmale stoffer og deres toksiner. Disse antistoffers rolle og virkningsmekanismen for Xembify er ikke fuldt belyst.

Farmakodynamisk virkning

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

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der forekommer i den normale befolkning. Det fremstilles normalt ud fra plasma poolet fra mindst 1 000 donationer. Fordelingen af immunglobulin G-underklasser er omtrent proportional med fordelingen i naturligt humant plasma. Tilstrækkelige doser af dette lægemiddel kan genetablere unormalt lave niveauer af immunglobulin G tilbage til normalområdet.

Klinisk virkning ved PID

I det europæiske studie blev i alt 61 forsøgspersoner med primære immundefektsyndromer i alderen fra 2 år til 69 år behandlet med Xembify i op til 52 uger. Den gennemsnitlige dosis, der blev administreret hver uge, var 125,5 mg/kg legemsvægt. Derved blev der opnået vedvarende IgG-minimumsniveauer med en gennemsnitlig koncentration på 947,64 mg/dl i behandlingsperioden. Forsøgspersonerne fik i alt 3 045 ugentlige Xembify-infusioner. Den årlige hyppighed af alvorlige bakterielle infektioner (SBI'er) var 0,017 pr. forsøgspersonår (1-sidet 99 % øvre konfidensgrænse 0,036), hvilket afspejlede en forsøgsperson med pneumoni, der blev behandlet ambulant med orale antibiotika. Pneumonien gik væk efter 4 dage.

I det nordamerikanske studie blev i alt 49 forsøgspersoner med primære immundefekt­syndromer i alderen fra 2 år til 72 år behandlet med Xembify i op til 24 uger. Den gennemsnitlige dosis, der blev administreret hver uge, var 178,9 mg/kg legemsvægt. Derved blev der opnået vedvarende IgG-minimumsniveauer med en gennemsnitlig koncentration på 1 244,84 mg/dl i behandlingsperioden. Forsøgspersonerne fik i alt 1 053 ugentlige Xembify-infusioner. Den årlige hyppighed af SBI'er under Xembify-behandlingen var 0,049 pr. forsøgspersonår (1-sidet 99 % øvre konfidensgrænse 0,110), hvilket afspejlede en forsøgsperson med sepsis som følge af kattebid.

Pædiatrisk population

Xembifys sikkerhed og virkning er blevet klarlagt hos pædiatriske forsøgspersoner. Xembify blev evalueret hos 28 pædiatriske forsøgspersoner med PID i alderen 2 år til 12 år (inklusive) og hos 15 pædiatriske forsøgspersoner i alderen over 12 år til under 17 år. Der var ingen forskelle i farmakokinetik, sikkerheds- og virkningsprofiler sammenlignet med voksne forsøgspersoner. Det var ikke nødvendigt med specifikke dosiskrav hos pædiatriske forsøgspersoner for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer. Der sås ingen forskelle i de farmakodynamiske egenskaber mellem voksne og pædiatriske patienter med PID i studiet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xembify i alle undergrupper af den pædiatriske population ved primær immundefekt hos for tidligt fødte og/eller nyfødte spædbørn (0‑27 dage) og hos spædbørn og små børn (28 dage til 23 måneder). Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem PID-forsøgspersoner > 65 år og PID-forsøgspersoner i alderen 18 til 65 år. I de kliniske studier blev Xembify evalueret hos 5 patienter med PID > 65 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter subkutan administration af Xembify opnås maksimale serumniveauer efter ca. tre dage.

Fordeling

*Ugentlig dosering*

I et klinisk studie med Xembify (n=61) i Europa opnåede forsøgspersonerne vedvarende IgG-minimumsniveauer (median 909,10 mg/dl) over en periode på 52 uger, når de fik mediane ugentlige doser på 113,0 mg/kg legemsvægt. Data fra det kliniske studie med Xembify viser, at serum-IgG-minimumsniveauer kan opretholdes ved doseringsregimer på 400 mg til 848 mg/kg legemsvægt/4 uger.

**Oversigt over *steady-state* minimumskoncentrationer af totalt IgG under det tidligere regime og subkutane faser (IgG-population)**

|  | Minimum under tidligere regimefase (mg/dl) | Minimum under subkutan fase (mg/dl) |
| --- | --- | --- |
| Statistik | Gennemsnitligt minimuma | Gennemsnitligt minimumb | Forhold mellem gennemsnitligt minimum,subkutant/tidligere regime |
| n | 59 | 59 | 59 |
| Gennemsnit±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; 1 255,0 | 629,2; 1 340,8 | 0,83; 1,54 |
| Geometrisk gennemsnit | 875,96 | 936,48 | 1,069 |
| 1. Gennemsnitligt minimum i den tidligere regimefase beregnes som gennemsnittet af minimumskoncentrationer, mens forsøgspersonerne fik deres tidligere kommercielle IgG-substitutionsregime.
2. Gennemsnitligt minimum i den subkutane (s.c.) fase (mens de får Xembify) beregnes som gennemsnittet af minimumskoncentrationerne ved besøgene s.c.#17, s.c.#18, s.c.#20, s.c.#24, s.c.#28, s.c.#32, s.c.#36, s.c.#40, s.c.#44, s.c.#48, s.c.#52 og s.c.#53.
 |

Xembifys farmakokinetik blev evalueret i fase 3-studiet af virkning og sikkerhed hos 27 voksne patienter med PID. De farmakokinetiske resultater fremgår af nedenstående tabel.

**Farmakokinetiske parametre for totalt IgG i serum for Xembify (farmakokinetisk population)**

| **Statistik**  | **Farmakokinetiske parametre** |
| --- | --- |
| **AUC0‑7 dage****(t\*mg/dl)** | **Cmax** **(mg/dl)** | **Tmax** **(t)** |
| n | 27 | 27 | 27 |
| Gennemsnit (SD) | 177 445,7 (31 081,89) | 1 126,6 (190,11) | 50,78 (44,596) |
| CV% | 18 | 17 | 87,8 |
| Median | 172 369,0 | 1 080,0 | 68,80 |
| Min; Maks | 132 728; 250 410 | 828; 1 610 | 0,0; 166,8 |
| Geometrisk gennemsnit | 175 002,1 | 1 112,2 |  |
| 90 % CI for geometrisk gennemsnit | 165 652,5; 184 879,5 | 1 055,1; 1 172,4 |  |
| CI = konfidensinterval, CV = variationskoefficient, SD = standardafvigelse |

*En gang ugentligt, hver anden uge eller hyppigere dosering (2‑7 gange ugentligt)*

Farmakokinetisk karakterisering af dosering hver anden uge eller hyppigere af Xembify blev udført ved hjælp af populationsfarmakokinetisk baseret modellering og simulering. Serum-IgG-koncentrationsdata bestod af 1 841 prøver fra 95 unikke pædiatriske og voksne forsøgspersoner med PID. Sammenlignet med ugentlig administration forudsagde den farmakokinetiske modellering og simulering, at administration af Xembify hver anden uge med en dosis, der er dobbelt så høj som den ugentlige dosis, fører til overlappende IgG-eksponering over et helt 2-ugers interval. Derudover forudsagde den farmakokinetiske modellering og simulering, at Xembify-infusioner givet 2‑7 gange ugentligt (hyppig dosering) med den samme totale ugentlige dosis også fører til overlappende IgG-eksponering over hele behandlingsintervallet.

Elimination

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det retikuloendoteliale system.

Pædiatrisk population

Der er ingen teoretiske eller observerede forskelle i virkningen af immunglobuliner hos børn sammenlignet med voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Immunglobuliner er en normal bestanddel af menneskekroppen. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra toksikologitestning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin (E 640)

Polysorbat 80 (E 433)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter hætteglasset er blevet anbrudt, anbefales det, at opløsningen straks anvendes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

* Opbevares i køleskab (2 ºC ‑ 8 ºC).
* Xembify kan opbevares ved temperaturer, der ikke må overstige 25 °C, i op til 6 måneder på ethvert tidspunkt inden udløbsdatoen.
* På datoen, hvor præparatet tages ud af køleskabet, skal der i feltet med ”Bortskaffelsesdato” på æsken enten skrives datoen 6 måneder fra anbrud eller udløbsdatoen, der er trykt på æskefligen, hvis denne dato er tidligere.
* Hvis præparatet opbevares ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. Anvend præparatet inden ”Bortskaffelsesdato” eller bortskaf det.
* Må ikke nedfryses.
* Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
* Administreres så hurtigt som muligt, efter at Xembify er overført fra hætteglasset til en sprøjte.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5, 10, 20 eller 50 ml opløsning i et hætteglas af klart glas med en chlorbutylprop, en aluminiumsoverforsegling, plastictop og krympebånd, der garanterer, at emballagen er intakt.

Pakningsstørrelser:

1 eller 10 hætteglas indeholdende 1 g humant normalt immunglobulin i 5 ml subkutan injektionsvæske, opløsning

1, 10 eller 20 hætteglas indeholdende 2 g humant normalt immunglobulin i 10 ml subkutan injektionsvæske, opløsning

1 eller 20 hætteglas indeholdende 4 g humant normalt immunglobulin i 20 ml subkutan injektionsvæske, opløsning

1 eller 10 hætteglas indeholdende 10 g humant normalt immunglobulin i 50 ml subkutan injektionsvæske, opløsning

Hver æske indeholder 1, 10 eller 20 hætteglas med Xembify og 1 indlægsseddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Præparatet skal bringes til stue- eller legemstemperatur (20 ºC til 37 ºC) før brug.

Må ikke omrystes.

Præparaterne skal inspiceres visuelt inden administration. Opløsninger, der er misfarvede, uklare eller har udfældninger, må ikke anvendes.

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

Brugsanvisning

Kun til subkutan infusion.

Inden brug skal opløsningen have tid til at opnå stue- eller legemstemperatur (20 °C til 37 °C).

Må ikke omrystes.

Følg nedenstående trin og brug aseptisk teknik til at administrere Xembify.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Inspicer hætteglassene: inspicer for klarhed, farve og udløbsdato. |
| 2. | Forbered til infusion:Saml materialer: Hætteglas med Xembify, hjælpematerialer, beholder til skarpe genstande, patientens behandlingsdagbog/logbog og infusionspumpen.Forbered et rent arbejdsområde.Vask hænder. |
| 3. | Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset for at eksponere den centrale del af proppen. |
| 4. | Tør proppen af med alkohol og lad den tørre. |
| 5. | Brug en steril sprøjte og kanyle til at trække Xembify op ved først at injicere en mængde luft i hætteglasset, der svarer til den mængde Xembify, der skal trækkes op. Træk derefter det ønskede volumen Xembify op. Hvis der er brug for flere hætteglas for at opnå den ønskede dosis, skal du gentage dette trin. (Figur 1) | Figure 1 shows to remove XEMBIFY from the vial with a sterile syringe |
| 6. | Brug Xembify så hurtigt som praktisk muligt for at undgå potentiel dannelse af partikler forårsaget af silikonebelagte sprøjter. |
| 7. | Følg producentens anvisninger for forberedelse af pumpe og administrations­slange. Sørg for at prime administrationsslangen for at sikre, at der ikke er luft tilbage i slangen eller kanylen ved at fylde slangen/kanylen med Xembify. |
| 8. | Vælg antallet og placeringen af injektionssteder. Skift injektionssted for hver administration. (Figur 2)Infunder Xembify i maven, låret, overarmen, siderne, ryggen og/eller lateral hofte.Undgå knogleområder, ar, områder med betændelse, overfladisk infektion eller blodkar. | Figure 2 shows you the body sites to chose to inject XEMBIFY.  |
| 9. | Rens injektionsstedet/injektions­stederne med antiseptisk opløsning ved hjælp af en cirkulær bevægelse, hvor du arbejder fra midten af stedet og bevæger dig udad. Stederne skal være rene, tørre og mindst 5 cm fra hinanden. (Figur 3) | Figure 3 shows how to clean your skin at an injection site with an antiseptic solution. |
| 10. | Tag fat i huden mellem 2 fingre (klem mindst 2,5 cm hud) og indsæt kanylen i en 90 graders vinkel i det subkutane væv. (Figur 4) | Figure 4 shows how to pinch your skin an insert the needle. |
| 11. | Hver gang du har indsat en kanyle, skal du sikre, at du ikke er kommet til at stikke i et blodkar ved et uheld. Fastgør en steril sprøjte til enden af den primede administrationsslange, træk stemplet tilbage, og hvis du ser blod, skal du fjerne og bortskaffe kanylen og administrationsslangen. (Figur 5) | Figure 5 shows you how to determine if you inserted the needle properly. |
| 12. | Gentag priming- og kanyleindsættelsestrinene med en ny kanyle, administrationsslange og et nyt infusionssted. Fastgør kanylen på stedet ved at påføre sterilt gazebind eller en gennemsigtig bandage over stedet. |
| 13. | For de første to infusioner starter infusionshastigheden med 10 ml pr. time pr. infusionssted. Hvis det tolereres godt, og du ikke får bivirkninger (se pkt. 4.4), kan hastigheden øges hvert 10. minut til maksimalt 20 ml pr. time pr. infusionssted for børn og unge, og 25 ml pr. time pr. infusionssted for voksne. Hvis det tolereres godt for to infusioner, kan infusionshastigheden gradvist øges til 35 ml pr. time pr. infusionssted. Sørg for, at infusionsstederne er mindst 5 cm fra hinanden for patienter i alle aldre. Antallet af infusionssteder skønnes af sundhedsudbyderen. Hos voksne kan doser over 30 ml deles i henhold til patientens præference. Der er ingen grænse for antallet af infusionssteder. Børn vil have behov for et mindre totalt volumen for en specifik Xembify-dosis (mg/kg legemsvægt) end voksne. Sundhedsudbyderen kan vælge et mindre volumen/sted til børn og/eller færre infusionssteder for at opnå den samlede måldosis afhængigt af barnets behov. Det totale dosisvolumen af Xembify deles med det ønskede volumen (ml/sted) for at opnå antallet af infusionssteder, der skal anvendes. |
| 14. | Registrer oplysninger om infusionen (f.eks. lotnummer, udløbsdato, dosis, dato, tidspunkt, placering af infusionssted(er), bivirkninger) i en patientbehandlings­journal eller infusionslogbog. |
| 15. | Kanylen/kanylerne og infusionsslangen/-slangerne bortskaffes ved at anbringe dem i en egnet beholder. Følg fremstillerens anvisninger vedrørende opbevaring af infusionspumpen. |
| 16. | Bortskaf delvist brugte hætteglas. |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona

Spanien

**Repræsentant**

Grifols Nordic AB

Sveavägen 166

133 46 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69283

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. oktober 2024