

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Panzyga 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin, normalt (humant) (IVIg)

1 ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin 100 mg  
(renhet på minst 95 % IgG)

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder: 1 g humant normalt immunglobulin.

Hvert hetteglass med 25 ml inneholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 50 ml inneholder: 5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 60 ml inneholder: 6 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 100 ml inneholder: 10 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 200 ml inneholder: 20 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 300 ml inneholder: 30 g humant normalt immunglobulin.

Fordeling av IgG-underklasser (omtrentlige verdier):

IgG<sub>1</sub> 65 %

IgG<sub>2</sub> 28 %

IgG<sub>3</sub> 3 %

IgG<sub>4</sub> 4 %

Minimumsnivå av IgG-antistoffer mot meslinger er 9 IE/ml.

Maksimalt innhold av IgA er 300 mikrogram/ml.

Fremstilt av plasma fra humane donorer.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 69 mg natrium per hetteglass med 100 ml. Dette tilsvarer 3,45 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende og fargeløs eller svakt gul. pH i oppløsningen er 4,5-5,0 og osmolaliteten er  $\geq 240$  mosmol/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

- Primær immunsvikt-syndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon.

- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)\* eller et IgG-nivå i serum på <4 g/liter.
- \*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid.

Profylakse før/etter eksponering for meslinger hos mottakelige voksne, barn og ungdom (0-18 år) der aktiv immunisering er kontraindisert eller ikke anbefalt.

Offisielle anbefalinger om intravenøs bruk av humant immunglobulin som profylakse før/etter eksponering for meslinger og aktiv immunisering bør også tas i betraktning.

Immunmodulering hos voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP), hos pasienter med høy blødningsrisiko, eller før kirurgi for å korrigere platetallet
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre, se pkt. 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IVIg-behandling skal initieres og overvåkes under tilsyn av lege med erfaring i behandling av forstyrrelser i immunsystemet.

### Dosering

Dose og doseringsregime avhenger av indikasjonen.

Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen til hver enkelt pasient avhengig av klinisk respons. Dosering basert på kroppsvekt må kanskje justeres hos undervektige og overvektige pasienter. Hos overvektige pasienter bør dosen baseres på fysiologisk standard kroppsvekt.

Følgende doseringsregimer er veiledende:

#### *Substitusjonsbehandling ved primær immunsvikt syndromer*

Doseringsregimet bør gi en bunnverdi av IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/liter eller innen normalt referanseområde for populasjonens alder. Det vil ta 3-6 måneder fra behandlingen starter til det oppnås likevekt (steady state IgG-verdier). Den anbefalte startdosen er 0,4-0,8 g/kg gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver 3.-4. uke.

Dosen som kreves for å oppnå en bunnverdi på 6 g/liter, er i størrelsesorden 0,2-0,8 g/kg/måned. Etter at steady state er nådd, varierer doseringsintervallet fra 3-4 uker.

Bunnverdiene for IgG bør måles og vurderes i forbindelse med forekomst av infeksjon. Det kan være nødvendig å øke dosene og ta sikte på høyere bunnverdier for å redusere hyppigheten av bakterieinfeksjoner.

#### *Substitusjonsbehandling ved sekundær immunsvikt (som definert i 4.1)*

Den anbefalte dosen er 0,2-0,4 g/kg hver 3.-4. uke.

Bunnverdiene for IgG bør måles og vurderes i forbindelse med forekomst av infeksjon. Dosen bør justeres ved behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner, og en økning kan være nødvendig for pasienter med vedvarende infeksjon. En dosereduksjon kan vurderes når pasienten forblir infeksjonsfri.

#### *Profylakse før/etter eksponering for meslinger*

Profylakse etter eksponering

Hvis en mottakelig pasient har blitt eksponert for meslinger, bør en dose på 0,4 g/kg gitt så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 2 uker. Serumnivået bør kontrolleres etter 2 uker og dokumenteres. En ytterligere dose på 0,4 g/kg, eventuelt gjentatt én gang etter 2 uker, kan være nødvendig for å opprettholde serumnivået på > 240 mIE/ml.

Hvis en pasient med PID eller SID har blitt eksponert for meslinger og regelmessig får IVIg-infusjoner, bør det vurderes å gi en ekstra dose IVIg så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. En dose på 0,4 g/kg bør gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 2 uker.

**Profylakse før eksponering**

Hvis en pasient med PID eller SID har risiko for fremtidig eksponering for meslinger og får en vedlikeholdsdose av IVIg på mindre enn 0,53 g/kg hver 3.–4. uke, bør denne dosen økes én gang til 0,53 g/kg. Dette bør gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 22 dager etter infusjonen.

### ***Immunmodulering ved:***

#### *Primær immun trombocytopeni*

Det finnes to alternative behandlingsplaner:

- 0,8-1 g/kg gitt på dag 1. Denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager
- 0,4 g/kg gitt daglig i 2-5 dager.
- Behandlingen kan gjentas hvis det oppstår tilbakefall.

#### *Guillain-Barrés syndrom*

0,4 g/kg/dag i 5 dager (dosen kan gjentas ved tilbakefall).

#### *Kawasakis sykdom*

2,0 g/kg bør administreres som én enkelt dose. Pasientene bør få samtidig behandling med acetylsalisylsyre.

#### *Kronisk inflammatorisk demyellerende polyradikulonevropati (CIDP)*

Startdose: 2 g/kg fordelt over 2–5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg fordelt over 1–2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Hvis ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, bør behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Doseringen og intervallene må kanskje tilpasses individuelt i henhold til sykdomsforløpet.

#### *Multifokal motornevropati (MMN)*

Startdose: 2 g/kg fordelt over 2–5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus; Hvis ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, bør behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Doseringen og intervallene må kanskje tilpasses individuelt i henhold til sykdomsforløpet.

Doseringsanbefalingene er oppsummert i tabellen nedenfor:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		
Primær immunsviktsyndrom	Startdose: 0,4-0,8 g/kg  Vedlikeholdsdose: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uke
Profylakse før/etter eksponering for meslinger:		
Profylakse etter eksponering hos mottakelige pasienter	0,4 g/kg	Så snart som mulig og innen 6 dager, kan eventuelt gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde serumnivået av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Profylakse etter eksponering hos pasienter med PID eller SID	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Profylakse før eksponering hos pasienter med PID eller SID	0,53 g/kg	Hvis en pasient får en vedlikeholdsdose på mindre enn 0,53 g/kg hver 3.-4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg.
Immunmodulering:		
Primær immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg  eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1. Kan gjentas én gang innen 3 dager  i 2–5 dager
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg	som én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliserende polyradikulonevropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg  Vedlikeholdsdose: 1 g/kg	fordelt over 2–5 påfølgende dager  hver 3. uke fordelt over 1–2 påfølgende dager
Multifokal motornevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg  Vedlikeholdsdose: 1 g/kg  eller 2 g/kg	fordelt over 2–5 påfølgende dager  hver 2.–4. uke  eller hver 4.–8. uke fordelt over 2–5 påfølgende dager

#### *Pediatrik populasjon*

Doseringen for barn og ungdom (0-18 år) skiller seg ikke fra doseringen for voksne da doseringen for hver indikasjon angis ut fra kroppsvekt og må justeres etter det kliniske resultatet av ovennevnte betingelser.

#### Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen holdepunkter for at en dosejustering er nødvendig.

### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig med mindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

### Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig med mindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Humant normalt immunglobulin skal gis intravenøst med en starthastighet på 0,6 ml/kg/time i 30 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis det oppstår bivirkninger må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Dersom dette tolereres godt, kan administreringshastigheten gradvis økes til maksimalt 4,8 ml/kg/time.

Hos pasienter med primær immunsviktsyndrom som har tolerert infusjonshastigheten på 4,8 ml/kg/time godt, kan hastigheten gradvis økes til maksimalt 8,4 ml/kg/time.

Infusjonsslangene kan skylles gjennom med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning slik at eventuelle legemiddelrester infunderes.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humant immunglobulin) eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 6.1).

Pasienter med selektiv IgA-mangel som utvikler antistoffer mot IgA, ettersom administrering av et preparat som inneholder IgA kan føre til anafylaksi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

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

### *Forsiktighetsregler*

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å forsikre seg om at pasientene:

- ikke er overfølsomme overfor humant normalt immunglobulin, ved å infundere preparatet langsomt i starten (0,6-1,2 ml/kg/time).
- overvåkes nøye med tanke på mulige symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt bør pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang, pasienter som bytter fra et annet immunglobulinpreparat til intravenøs bruk (IVIg) eller pasienter som har hatt et langt opphold siden forrige infusjon, overvåkes gjennom hele den første infusjonen og den første timen etter at den første infusjonen er avsluttet. Dette skal skje i kontrollerte kliniske omgivelser, for å oppdage eventuelle bivirkninger og for å sikre at akuttbehandling kan gis umiddelbart dersom problemer skulle oppstå. Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Hos alle pasienter krever administrering av IVIg følgende:

- tilstrekkelig hydrering før IVIg-infusjonen startes
- overvåking av urinmengde
- overvåking av serumkreatininnivået
- at samtidig behandling med loop-diuretika unngås (se pkt. 4.5).

Dersom det oppstår bivirkninger, må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Påkrevd behandling vil avhenge av type bivirkning og alvorlighetsgrad.

### Infusjonsrelatert reaksjon

Visse bivirkninger (f.eks. hodepine, flushing, frysninger, myalgi, hvesing, takykardi, smerter i nedre del av ryggen, kvalme og hypotensjon) kan ha sammenheng med infusjonshastigheten. Den anbefalte infusjonshastigheten som er angitt i pkt. 4.2 må følges nøye. Pasientene må overvåkes nøye og observeres med hensyn til mulige symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Bivirkninger kan oppstå hyppigere:

- hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte av humant normalt immunglobulinpreparat eller når det har gått lang tid siden forrige infusjon.
- hos pasienter med en ubehandlet infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon

### Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan oppstå hos pasienter

- med ikke-detekterbar IgA som har anti-IgA-antistoffer
- som har tolerert tidligere behandling med humant normalt immunglobulin

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

### Tromboembolisme

Klinisk erfaring viser at administrering av IVIg er forbundet med tromboemboliske hendelser som hjerteinfarkt, cerebrovaskulære hendelser (inkludert slag), lungeemboli og dyp venetrombose, som antas å ha sammenheng med den relative økningen i blodviskositet ved stor tilførsel av immunglobuliner hos risikopasienter. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning og infusjon av IVIg hos overvektige pasienter og hos pasienter med risikofaktorer for trombotiske hendelser (som høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervet eller nedarvet trombotetendens, pasienter som er immobilisert over lengre perioder, pasienter med alvorlig hypovolemi eller pasienter med sykdom som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-preparater administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

### Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter som får IVIg-behandling. I de fleste tilfellene er det funnet risikofaktorer som allerede nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametere bør vurderes før infusjon av IVIg, spesielt hos pasienter som vurderes å ha en potensiell økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og deretter med passende intervaller. Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt bør IVIg-preparater administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig. Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg vurderes.

Rapportene vedrørende nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har vært forbundet med bruk av mange av de godkjente IVIg-preparatene som inneholder ulike hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, og de som inneholder sukrose som stabilisator utgjorde en uforholdsmessig stor del av det totale antallet. Hos risikopasienter bør det vurderes å bruke IVIg-preparater som ikke inneholder slike hjelpestoffer. Panzyga inneholder verken sukrose, maltose eller glukose.

### Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

Det er rapportert at aseptisk meningittsyndrom kan oppstå i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet starter vanligvis i løpet av noen timer til 2 dager etter IVIg-behandling. Prøver av cerebrospinalvæske (CSF) er ofte positive med pleocytose på opptil flere tusen celler per mm<sup>3</sup>, i hovedsak fra granulocytserien, og forhøyede proteinnivåer på opptil flere hundre mg/dl.

AMS kan oppstå hyppigere i forbindelse med høydose-IVIg-behandling (2 g/kg).

Pasienter med slike tegn og symptomer bør gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-prøver, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har resultert i remisjon av AMS i løpet av noen dager uten følgesykdommer.

#### Hemolytisk anemi

IVIg-preparater kan inneholde blodgruppeantistoffer som kan virke som hemolysiner og føre til at røde blodceller dekkes med immunglobulin *in vivo*, noe som fører til en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og, i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles etter IVIg-behandling på grunn av økt sekvestrering av røde blodceller. Mottakere av IVIg skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse (se pkt. 4.8.).

#### Nøytropeni/leukopeni

En forbigående reduksjon i nøytrofiltall og/eller episoder av nøytropeni, noen ganger alvorlige, er rapportert etter behandling med IVIg. Dette forekommer vanligvis innen timer eller dager etter administrering av IVIg og forsvinner spontant innen 7 til 14 dager.

#### Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Det er rapportert om akutt ikke-kardiogent lungeødem (transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)) hos pasienter som fikk IVIg. TRALI kjennetegnes ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikler seg vanligvis under eller innen 6 timer etter en transfusjon, ofte innen 1–2 timer. Derfor må pasienter som får IVIg overvåkes, og IVIg-infusjon må umiddelbart stoppes ved pulmonale bivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar intensivbehandling.

#### Interferens med serologisk testing

Etter administrering av immunglobulin kan forbigående økning i ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake feilaktige positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer til erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D, kan påvirke visse serologiske tester for antistoffer bundet til røde blodceller, f.eks. direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs test).

#### Overførbare stoffer

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 utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også virus og andre patogener som hittil er ukjent eller som øker i omfang.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekleddede virus som HIV, hepatitt B- og hepatitt C-virus, og mot de ikke-kappekleddede virusene hepatitt A-virus og parvovirus B19.

Klinisk erfaring bekrefter at hepatitt A-virus og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 69 mg natrium per hetteglass med 100 ml. Dette tilsvarer 3,45 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Pediatrik populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Levende svekkede virusvaksiner

Administrering av immunglobulin kan i en periode på minst 6 uker og inntil 3 måneder redusere effekten av levende svekkede virusvaksiner mot blant annet meslinger, røde hunder, kusma og vannkopper. Etter administrering av dette preparatet bør det gå 3 måneder før vaksiner med levende svekkede virusvaksiner. Den reduserte effekten av vaksiner mot meslinger kan vare i inntil 1 år. Antistoffstatus bør derfor sjekkes hos pasienter som får vaksiner mot meslinger.

### Loop-diuretika

Samtidig bruk med loop-diuretika skal unngås.

### Pediatrik populasjon

De angitte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier, og preparatet bør derfor gis med forsiktighet til gravide kvinner. Det er vist at IVIg-preparater krysser placenta, særlig i tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke forventes skadelige effekter på graviditetsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

### Amming

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier og bør derfor kun gis med forsiktighet til ammende mødre. Immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen negative effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet.

### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke forventes skadelige effekter på fertiliteten.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Panzyga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever bivirkninger under behandlingen, bør imidlertid vente til disse forsvinner før de kjører bil eller bruker maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger forårsaket av humant normalt immunglobulin (etter synkende hyppighet) omfatter (se også pkt. 4.4):

- frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen
- reversible hemolytiske reaksjoner; særlig hos pasienter med blodtype A, B og AB og (sjeldne tilfeller) hemolytisk anemi som krever blodoverføring.
- (sjeldne tilfeller) et plutselig blodtrykksfall og i enkelte tilfeller anafylaktisk sjokk, selv om pasienten ikke har vist overfølsomhet ved tidligere administrering.
- (sjeldne tilfeller) forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – ukjent frekvens)
- (svært sjeldne tilfeller) tromboemboliske reaksjoner som hjerteinfarkt, slag, lungeemboli, dyp venetrombose
- tilfeller av reversibel aseptisk meningitt
- tilfeller av økt konsentrasjon av serumkreatinin og/eller forekomst av akutt nyresvikt
- tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)



### Bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor er i samsvar med organklassifiseringen i MedDRA-systemet (SOC og "Preferred Term Level").

Hyppighet er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver organklasse er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Hyppighet av bivirkninger i kliniske studier med Panzyga:

<b>MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighet per infusjon</b>	<b>Hyppighet per pasient</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hemolyse†, anemi, leukopeni	Mindre vanlige	Vanlige
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige	Svært vanlige
	Aseptisk meningitt, hypestesi, svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige
Øyesykdommer	Kløe i øyet	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Smerter i øret	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Mindre vanlige	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige	Svært vanlige
	Oppkast, abdominale smerter, abdominalt ubehag	Mindre vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, smerter eller stivhet i muskler og skjelett	Mindre vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige	Svært vanlige
	Frysninger, brystsmerter, smerter, kuldefølelse, asteni, fatigue, kløe på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Vanlige
Undersøkelser	Forhøyet nivå av leverenzymmer	Mindre vanlige	Vanlige

† subklinisk tilfelle

Følgende reaksjoner er rapportert etter markedsføring av Panzyga.

Hypptigheten av reaksjoner rapportert etter markedsføring kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

<b>MedDRA organklassesystem (SOC) i henhold til sekvens:</b>	<b>Bivirkning (etter markedsføring)</b>	<b>Hypptighet</b>
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Angst	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hypoestesi, parestesi, skjelving	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypertensjon	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, dyspné	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, diaré	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Erytem, kløe, utslett, urtikaria	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, ubehag i brystet, brystmerter, fatigue, varmfølelse, malaise	Ikke kjent

Følgende reaksjoner er rapportert ved IVIg-behandling og kan også oppstå etter administrering av Panzyga:

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktoid reaksjon, angionevrotisk ødem, ansiktsødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Væskeoverbelastning, (pseudo)hyponatremi
Psykiatriske lidelser	Agitasjon, forvirring, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Cerebrovaskulær hendelse, koma, bevisstløshet, kramper, encefalopati, migrene, taleforstyrrelser, fotofobi
Hjertesykdommer	Hjertestans, angina pectoris, bradykardi, palpitasjoner, cyanose
Karsykdommer	Perifer sirkulasjonssvikt eller kollaps, flebitt, pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Respirasjonssvikt, apné, akutt respiratorisk distresssyndrom, lungeødem, bronkospasme, hypoksi, hvesing
Sykdommer i lever og galleveier	Nedsatt leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer	Stevens-Johnsons syndrom, epidermolyse, hudeksfoliasjon, eksem, (bulløs) dermatitt, alopesi
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet, hetetokter, influensalignende sykdom, flushing, ødem, letargi, svie, hyperhidrose
Undersøkelser	Positiv direkte Coombs test, feilaktig forhøyet senkningsreaksjon (SR), redusert oksygenmetning

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

For beskrivelse av utvalgte bivirkninger, som overfølsomhetsreaksjoner, tromboembolisme, akutt nyresvikt, aseptisk meningittsyndrom og hemolytisk anemi, se pkt. 4.4.

### Pediatrik populasjon

Hypighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er 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](http://www.dmp.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til væskeoverbelastning og hyperviskositet, spesielt hos risikopasienter, inkludert spedbarn, eldre og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsæra og immunglobuliner, immunglobulin, normal human til intravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA02.

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

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i normalpopulasjonen. Preparatet fremstilles vanligvis av sammenslått plasma fra minst 1000 donorer. Det har tilnærmet samme fordeling av immunglobulin G-undereklasser som nativt humant plasma. Passende doser av dette legemidlet kan normalisere unormalt lave immunglobulin G-nivåer.

Virkningsmekanismen for immunglobuliner ved andre indikasjoner enn substitusjonsbehandling er ikke fullstendig klarlagt.

### Kliniske studier

En prospektiv, åpen, ikke-kontrollert studie ble utført med 51 pasienter med primær immunsvikt-syndromer. Pasientene ble rekruttert til 3 aldersgrupper ( $\geq 2$  år og  $< 12$  år,  $\geq 12$  år og  $< 16$  år, og  $\geq 16$  år og  $\leq 75$  år). Studiens primære endepunkt var hyppigheten av alvorlige bakterieinfeksjoner per pasientår med behandling. Pasientene fikk totalt 17 eller 13 infusjoner med Panzyga i løpet av studien, avhengig av om det vanlige behandlingsintervallet var henholdsvis 3 eller 4 uker. Dosen var 0,2 - 0,8 g/kg, infundert med økende infusjonshastighet opp til maksimalt 0,08 ml/kg/minutt. To pasienter fikk 4 alvorlige bakterieinfeksjoner. Med totalt 50,2 pasientår med behandling, var resultatet for det primære endepunktet 0,08 alvorlige bakterieinfeksjoner/pasientår med behandling, med en øvre grense for 99 % konfidensintervall på 0,5. De andre effektparametrene som også ble beregnet for pasientår med behandling, slik som andre infeksjoner og dager uten bruk av antibiotika, fravær fra skole eller arbeid og sykehusinnleggelse på grunn av infeksjon, var i samsvar med det som tidligere er publisert for andre IVIg-preparater.

Denne studien ble etterfulgt av en forlengelsesstudie som ble gjennomført for å vurdere tolerabiliteten av Panzyga ved administrering med høyere infusjonshastighet (fra 0,08 ml/kg/minutt opp til 0,14 ml/kg/minutt). Totalt 21 ble pasienter inkludert. Preparatet ble godt tolerert og alle pasientene fullførte studien som planlagt. Bivirkninger relatert til studielegemidlet ble rapportert hos to barn og to voksne. De hyppigst rapporterte bivirkningene var kvalme og hodepine.

Ytterligere en prospektiv, åpen, ikke-kontrollert studie ble utført med 40 pasienter med immun trombocytopenisk purpura med varighet på minst 12 måneder. Pasientene fikk en daglig dose på 1 g/kg i 2 påfølgende dager. Alternativ respons (AR) i henhold til EMAs retningslinjer var definert som en økning i platetallet på  $\geq 30 \times 10^9$ /liter og til minst det dobbelte av platetallet ved baseline, bekreftet ved minst 2 separate anledninger med et intervall på minst 7 dager, og fravær av blødning. AR ble observert hos 24 pasienter (66,7 %).

Fullstendig respons (CR) i henhold til EMAs retningslinjer var definert som oppnådd platetall på  $\geq 100 \times 10^9$ /liter, ved minst 2 separate besøk med et intervall på minst 7 dager, og uten nye blødninger. CR ble observert hos 18 pasienter (50,0 %).

Manglende AR/CR ble registrert dersom kriteriene for AR/CR ble oppfylt, men deretter avtok i form av en reduksjon i platetallet til  $< 30 \times 10^9$ /liter (AR) eller  $< 100 \times 10^9$ /liter (CR) eller en reduksjon i platetallet til under halvparten av verdien ved baseline eller ved blødning. Når det gjaldt manglende AR, hadde 11 av 24 pasienter (45,8 %) som oppfylte AR-kriteriene manglende respons. Manglende CR ble sett hos 14 av 18 pasienter (77,8 %) som oppfylte CR-kriteriene.

For informasjon om sikkerhet hentet fra kliniske studier, se pkt. 4.8.

### Pediatrik populasjon

Det var ingen betydelige forskjeller i andelen barn eller ungdom med bivirkninger, sammenlignet med voksne. Bivirkninger relatert til organsystemet "Infeksiøse og parasittære sykdommer" var de hyppigste bivirkningene i alle aldersgrupper. Disse ble imidlertid rapportert hos en høyere prosentandel hos barn og ungdom. Den samme forskjellen ble sett for bivirkningene i kategorien "Gastrointestinale sykdommer". Bivirkninger relatert til organsystemet "Hud- og underhudssykdommer" ble også sett hos en høyere prosentandel i aldersgruppen med barn.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Humant normalt immunglobulin blir umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering.

### Distribusjon

Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske, etter ca. 3-5 dager oppnås likevekt mellom intra- og ekstravaskulære rom.

### Eliminasjon

Panzyga har en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 26-39 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, særlig ved primær immunsvikt.

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

### Pediatrik populasjon

Resultatene fra de farmakokinetiske studiene med pediatriske pasienter i ulike aldersgrupper er oppsummert i tabellen nedenfor, sammenlignet med voksne.

*Oversikt over farmakokinetiske egenskaper for totalt IgG for Panzyga, etter ulike aldersgrupper (medianverdier)*

Parameter	Enhet	Pediatrik populasjon		Voksne	Alle aldersgrupper
		Barn	Ungdom		
		$\geq 2$ til $< 12$ år	$\geq 12$ til $< 16$ år	$\geq 16$ til $\leq 75$ år	
$C_{max}$	g/liter	$n = 13$ 18,6	$n = 12$ 19,3	$n = 26$ 17,1	$n = 51$ 18,2
$C_{min}$	g/liter	10,7	9,3	10,1	9,9

[område]		[7,2 – 16,8]	[7,4 – 20,4]	[6,8 – 20,6]	[6,8 – 20,6]
AUC <sub>0-tau</sub>	timer•g/liter	6957	6826	7224	7182
t <sub>1/2</sub>	dager	36	33	37	36

### Profylakse før/etter eksponering for meslinger

Det er ikke utført kliniske studier med mottakelige pasienter angående profylakse før/etter eksponering for meslinger.

Panzyga oppfyller spesifikasjonen for minimumsgrensen for styrken av antistoffer mot meslinger på 0,36 x standarden til CBER (Center for Biologics Evaluation and Research). Doseringen er basert på farmakokinetiske beregninger som tar hensyn til kroppsvekt, blodvolum og halveringstid for immunglobuliner. Disse beregningene forutsier en:

- Seramtiter etter 13,5 dager = 270 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg). Dette gir en sikkerhetsmargin på mer enn det dobbelte av WHO's beskyttende titer på 120 mIE/ml
- Seramtiter etter 22 dager (t<sub>1/2</sub>) = 180 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Seramtiter etter 22 dager (t<sub>1/2</sub>) = 238,5 mIE/ml (dose: 0,53 g/kg – profylakse før eksponering)

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Immunglobuliner er normale bestanddeler i menneskekroppen.

Sikkerheten av Panzyga er vist i flere prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi (kardiovaskulære, respiratoriske og bronkospastiske effekter, trombogent potensial) og toksisitet (akutt toksisitet, lokal toleranse). Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet. Studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet hos dyr er ikke hensiktsmessig på grunn av induksjon av antistoffutvikling mot og interferens med heterologe proteiner. Siden klinisk erfaring med immunglobuliner ikke gir holdepunkter for karsinogent potensial, er det ikke utført eksperimentelle studier av gentoksisitet/karsinogenitet i heterologe arter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Glysin

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller andre IVIg-preparater.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan oppbevares ved romtemperatur på over 8 °C og høyst 25 °C i inntil 12 måneder, uten å settes tilbake i kjøleskapet igjen. Legemiddel som ikke brukes i denne perioden eller der utløpsdatoen er passert, avhengig av hva som kommer først, må kastes.

Datoen for uttak av legemidlet fra kjøleskapet skal noteres på ytteremballasjen.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakningsstørrelser:

1 g	i	10 ml	i et 20 ml hetteglass
2,5 g	i	25 ml	i et 30 ml hetteglass
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 vil nødvendigvis bli markedsført.

Hetteglassene/flaskene er laget av glass type II og er lukket med propp av brombutylgummi og forseglet med "flip-off"-hette av aluminium.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Legemidlet skal ha romtemperatur eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende og fargeløs eller svakt gul.

Oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler skal ikke brukes.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Octapharma AB  
112 75 Stockholm  
Sweden

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

15-10694

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2016

Dato for siste fornyelse: 4. februar 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

15.08.2024