

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xembify 200 mg/ml stungulyf, lausn til inndælingar undir húð

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (Ig undir húð)

Einn ml inniheldur:

Venjulegt immúnóglóbúlín manna 200 mg
(hreinleiki: a.m.k. 98 % immúnóglóbúlín G (IgG))

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur: 1 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur: 2 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur: 4 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Dreifing IgG-undirflokka (áætluð gildi):

IgG₁ 62 %

IgG₂ 30 %

IgG₃ 4,3 %

IgG₄ 3,2 %

Hámarksinnihald IgA er 160 míkrógrömm/ml.

Unnið úr blóðvökva blóðgjafa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn til inndælingar undir húð.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul eða ljósbrún.

Osmólalstyrkur Xembify er á bilinu 280 til 404 mosmól/kg og með sýrustig 4,1 til 4,8.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglíngum (0-18 ára) við:

- frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni með skorti á mótefnamyndun (sjá kafla 4.4).
- gammaglóbúlínsskorti (hypogammaglobulinaemia) og endurteknum bakteríusýkingum hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL), þar sem fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum hefur brugðist eða er ekki ráðlögð.
- gammaglóbúlínsskorti og endurteknum bakteríusýkingum hjá sjúklingum með mergæxli.

- gammaglóbúlínskortir hjá sjúklingum fyrir og eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Uppbótarmeðferð skal hefja og framkvæma undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð við ónæmisbresti.

Skammtar

Skammturinn og skammtaáætlunin eru háð ábendingunni.

Uppbótarmeðferð

Lyfið skal gefið undir húð.

Við uppbótarmeðferð getur þurft að stilla skammta fyrir hvern sjúkling út frá lyfjahvörfum og klínískri svörun. Eftirfarandi skammtaáætlanir eru settar fram til leiðbeiningar.

Skammtaáætlunin á að ná fram lággildi IgG (mælt fyrir næsta innrennsli) sem er a.m.k. 5 til 6 g/l og miða að því að vera innan viðmiðunarmarka fyrir IgG í sermi hjá viðkomandi aldurshópi.

Hleðsluskammtur sem nemur a.m.k. 0,2 til 0,5 g/kg (1 til 2,5 ml/kg) líkamsþyngdar kann að reynast nauðsynlegur. Nauðsynlegt getur verið að dreifa þessum skammti yfir nokkurra daga tímabil með hámarksdagsskammti sem nemur 0,1 til 0,15 g/kg líkamsþyngdar.

Eftir að stöðugu gildi IgG hefur verið náð eru viðhaldsskammtar gefnir með reglubundnu millibili (u.þ.b. einu sinni í viku) þar til uppsöfnuðum mánaðarskammti sem nemur 0,4-0,8 g/kg líkamsþyngdar hefur verið náð. Hugsanlega þarf að skipta um stungustað fyrir hvern stakan skammt.

Mæla skal lággildi og meta þau með tilliti til sýkingartíðni. Til að draga úr sýkingartíðni getur reynst nauðsynlegt að auka skammtinn og miða að hærri lággildum.

Aldraðir

Þar sem skammturinn er ákvarðaður eftir líkamsþyngd og aðlagður út frá klínískri svörun við ofangreindum sjúkdómi er ekki talið að skammturinn fyrir aldraða sé frábrugðinn skammtinum hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 65 ára.

Notkun Xembify var metin í klínískum rannsóknum hjá 5 sjúklingum > 65 ára með frumkominn ónæmisbrest. Ekki var nauðsynlegt að nota sérstakar skammtastærðir til að ná tilsettum IgG-gildum í sermi.

Börn

Skammtar hjá börnum og unglingum (0-18 ára) eru þeir sömu og hjá fullorðnum þar sem skammturinn fyrir hverja ábendingu er ákvarðaður eftir líkamsþyngd og stilltur út frá klínískri svörun í ábendingum fyrir uppbótarmeðferðir.

Notkun Xembify var metin hjá 43 börnum á aldrinum 2 til 16 ára (að báðum árum meðtöldum), þar af 28 börnum 12 ára eða yngri, með frumkominn ónæmisbrest. Ekki var nauðsynlegt að nota sérstakar skammtastærðir fyrir börn til að ná tilsettum IgG-gildum í sermi.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar undir húð.

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af því að leiðbeina sjúklingum við heimameðferð skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með innrennsli undir húð heima við. Hægt er að nota innrennsliðælur sem hæfa fyrir gjöf immúnóglóbúlína undir húð. Leiðbeina skal sjúklingi eða umönnunaraðila hans um notkun innrennsliðbúnaðar, innrennsliðtækni, skráningu í meðferðardagbók og hvernig á að meta og grípa til viðeigandi ráðstafana ef alvarlegar aukaverkanir koma fram.

Gefa má Xembify með inndælingu í húð svo sem maga, læri, upphandlegg og mjöðm. Ráðlagður upphafshraði inngjafar er háður einstaklingsbundnum þörfum sjúklingsins. Aðlögun innrennsliðhraða og innrennsliðmagns á hverjum innrennsliðstað byggist á þoli einstaklingsins.

Mælt er með því að nota upphafshraðann 10 ml/klst./innrennsliðstað. Ef það þolist vel (sjá kafla 4.4) má auka innrennsliðhraðann smám saman með minnst 10 mínútna millibili í hámark 20 ml/klst./innrennsliðstað fyrir börn og hámark 25 ml/klst./innrennsliðstað fyrir fullorðna fyrir upphaflegu tvö innrennsli.

Ef það þolist vel (sjá kafla 4.4) í tvö innrennsli má auka innrennsliðhraðann smátt og smátt í 35 ml/klst./innrennsliðstað.

Nota má fleiri en eina dælu samtímis. Magn lyfs sem dælt er inn á tilteknum innrennsliðstað er breytilegt. Skipta má um innrennsliðstað eftir hverja 5-15 ml hjá ungbörnum og börnum. Hjá fullorðnum má skipta niður skömmtum sem eru stærri en 30 ml með tilliti til þarfa sjúklings. Engin takmörkun er á fjölda innrennsliðstaða. Halda skal a.m.k. 5 cm fjarlægð á milli innrennsliðstaða. Skipta skal reglulega um innrennsliðstaði og forðast að stinga í bein sem standa út.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4). Xembify má ekki gefa í æð eða vöðva.

Sjúklingar sem hafa fengið bráðaofnæmi eða alvarleg almenn viðbrögð við gjöf immúnóglóbúlíns úr mönnum.

Sjúklingar með IgA-skort sem eru með mótefni gegn IgA eða eru með þekkt ofnæmi við meðferð með immúnóglóbúlíni úr mönnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líftæknilyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ef Xembify er fyrir slysi gefið í æð getur sjúklingur orðið fyrir losti.

Fylgja verður nákvæmlega þeim innrennsliðhraða sem ráðlagður er í kafla 4.2. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum og fylgjast vel með einkennum allan tímann meðan á innrennsliinu stendur.

Tilteknar aukaverkanir geta verið tíðari hjá sjúklingum sem fá venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti, eða í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar skipt er um lyf sem inniheldur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum eða þegar langur tími er liðinn frá síðasta innrennsli.

Oft má forðast hugsanlega fylgikvilla með því að tryggja að:

- dæla lyfinu hægt inn í byrjun (ekki hraðar en 25 ml/klst./innrennsliðstað);
- haft sé nákvæmt eftirlit með sjúklingum og vandlega fylgst með einkennum allan tímann meðan á innrennsli stendur. Einkum skal hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa ekki fengið venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum áður eða ef langur tími er liðinn frá síðasta innrennsli, meðan á fyrsta

innrennslinu stendur og fyrstu klukkustundina eftir fyrsta innrennslið, til þess að bera kennsl á hugsanlegar aukaverkanir.
Fylgjast skal með öllum öðrum sjúklingum í a.m.k. 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Ef aukaverkun kemur fram skal annaðhvort draga úr innrennslishraða eða stöðva innrennslið. Nauðsynleg meðferð byggist á eðli og alvarleika aukaverkunar. Leiki grunur á ofnæmi eða bráðaofnæmisviðbrögðum skal hætta inngjöf lyfsins strax.
Ef um lost er að ræða skal fylgja hefðbundinni lækni meðferð við losti.

Ofnæmi

Raunveruleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Þau geta einkum komið fram þar sem mótefni gegn IgA hafa myndast og skal meðhöndla þá sjúklinga með sérstakri varúð. Sjúklingar með mótefni gegn IgA, þar sem meðferð með IgG-lyfjum undir húð er eini valkosturinn, mega eingöngu fá meðferð með Xembify undir mjög nákvæmu lækisfræðilegu eftirliti.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum valdið blóðþrýstingsfalli með bráðaofnæmisviðbrögðum, jafnvel hjá sjúklingum sem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum.

Segarek

Segarekstilvik í slag- og bláæðum, þ.m.t. hjartadrep, heilablóðfall, segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek, hafa verið tengd notkun immúnóglóbúlína. Þess skal gætt að sjúklingar fái nægan vökva áður en immúnóglóbúlín eru notuð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru fyrir með áhættuþætti sem stuðla að segamyndunartilvikum (dæmi eru notkun estrógena, hár aldur, háþrýstingur, sykursýki og saga um æðasjúkdóm eða segamyndunartilvik, sjúklingar með áunna eða arfgenga sjúkdóma sem valda segamyndunarhneigð, sjúklingar sem eru hreyfingarlausir í langan tíma, sjúklingar með alvarlega blóðþurrð, sjúklingar með sjúkdóma sem auka blóðseigju).

Upplýsa ber sjúklinga um fyrstu einkenni segarekstilvika, þ.m.t. mæði, verk og þrota í útlím, staðbundnar taugakerfisraskanir og brjóstverk, og ráðleggja þeim að hafa tafarlaust samband við lækinn um leið og einkenna verður vart.

Heilahimnubólguheilkenni án sýkingar

Tilkynnt hefur verið um heilahimnubólguheilkenni án sýkingar við notkun immúnóglóbúlína undir húð, en heilkennið kemur vanalega fram innan nokkurra klukkustunda til 2 daga eftir meðferð. Heilahimnubólguheilkenni án sýkingar er algengara hjá konum en körlum. Dæmigerð einkenni fyrir heilahimnubólguheilkenni án sýkingar eru: alvarlegur höfuðverkur, hnakkastífni, syfja, sótthiti, ljósfælni, ógleði og uppköst. Sjúklingar sem sýna einkenni um heilahimnubólguheilkenni án sýkingar eiga að fá ítarlega taugaskoðun, þ.m.t. rannsóknir á heila- og mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir fyrir heilahimnubólgu. Stöðvun meðferðar með immúnóglóbúlíni getur orðið til þess að heilahimnubólga gangi til baka á nokkrum dögum án eftirstöðva.

Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni heilahimnubólguheilkennis án sýkingar.

Heilahimnubólguheilkenni án sýkingar getur komið oftast fram við háa skammta og/eða hratt innrennsli.

Skert nýrnastarfsemi/nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um verulegar aukaverkanir á nýru hjá sjúklingum sem fá meðferð með immúnóglóbúlíni, einkum lyfjum sem innihalda súkrósa (Xembify inniheldur ekki súkrósa). Þær fela í sér bráða nýrnabilun, brátt pípludrep, aðlægan píplukvilla og osmósunýrungaheilkenni. Þættir sem auka hættu á aukaverkunum frá nýrum fela í sér, en takmarkast ekki við, vanstarfsemi nýrna sem er til staðar, sykursýki, blóðmagnsskort, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru, hærri aldur en 65 ár, sýklasótt, ofseigju og villipróteindreyra (paraproteinemia).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sérstaklega sjúklingum með vanstarfsemi nýrna sem er til staðar eða sjúklingum sem eiga hættu á bráða nýrnabilun.

Truflun á sermismælingum

Eftir að immúnóglóbúlín hefur verið gefið með innrennsli getur tímabundin hækkun ýmissa mótefna sem flytjast með óvirkum flutningi í blóði sjúklings valdið villandi jákvæðum niðurstöðum í sermismælingum.

Óvirkur flutningur mótefna yfir í mótefnavaka rauðra blóðkorna, t.d. A, B, D, geta truflað tiltekin sermispróf fyrir mótefni gegn rauðum blóðkornum, t.d. beint mótefnapróf gegn glóbúlíni (DAT, beint Coombs-próf). Mælt er með eftirliti ef um er að ræða stóra skammta eða blóðrauðalos sem ekki er af O-blóðflokki.

Smitefni

Hefðbundnar ráðstafanir til þess að hindra sýkingar vegna notkunar lyfja framleiddum úr blóði eða blóðvökva manna eru val á blóðgjöfum, skimun hvernar blóðgjafar og blóðvökvasköfnunar með tilliti til merkja um sýkingu og gerðar eru áhrifaríkar ráðstafanir til að gera veirur óvirkar eða fjarlægja þær í framleiðsluferlinu. Þrátt fyrir það er ekki hægt að útiloka möguleika á smiti þegar lyf sem eru unnin úr blóði eða blóðvökva úr mönnum eru gefin. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sýkingarvalda.

Þær ráðstafanir sem gerðar eru teljast öruggar gegn hjúpuðum veirum eins og alnæmisveiru (HIV), lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV) og fyrir óhjúpaða lifrabólguveiru A (HAV). Þær ráðstafanir sem gerðar eru geta haft takmarkað gildi gagnvart óhjúpuðum veirum eins og B19 parvóveiru.

Klínískar vísbendingar benda ekki til að smit vegna lifrabólgu A eða parvóveiru B19 hafi borist með immúnóglóbúlínum og einnig er talið að mótefnainnihaldið eigi mikilvægan þátt í vörnum gegn veirusmiti.

Það er eindregið mælt með því að í hvert sinn sem Xembify er gefið sjúklingi sé heiti lyfsins og lotunúmer skráð til að viðhalda tengslum milli sjúklingsins og framleiðslulotu lyfsins.

Börn

Sömu varnaðarorð og varúðarreglur gilda fyrir börn og fullorðna.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi, veikluð veirubóluefni

Gjöf immúnóglóbúlíns getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna svo sem gegn mislingum, rauðum hundum, hettusótt og hlaupabólu í a.m.k. 6 vikur og í allt að 3 mánuði. Eftir að þetta lyf hefur verið gefið eiga að líða 3 mánuðir áður en bóluset er með lifandi, veikluðum veirubóluefnum. Varðandi mislinga getur skerðingin varað í allt að eitt ár.

Því á að mæla ástand mótefna í líkamanum hjá sjúklingum sem fá bóluefni gegn mislingum.

Börn

Milliverkanir sem taldar eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

Aldraðir

Sömu milliverkana getur orðið vart hjá öldruðum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Öryggi lyfsins til notkunar á meðgöngu hefur ekki verið staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum og því skal eingöngu gefa það með varúð handa þunguðum konum og konum með barn á brjósti.

Sýnt hefur verið fram á að lyf sem innihalda immúnóglóbúlín berast yfir fylgju og í auknum mæli á síðasta þriðjungi meðgöngu. Samkvæmt klínískri reynslu af immúnóglóbúlínnum er ekki búist við neinum skaðlegum áhrifum á meðgöngu, fóstur eða nýbura.

Brjóstgjöf

Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólk og geta stuðlað að því að vernda nýburann gegn sýklum sem berast í gegnum slímhúð.

Frjósemi

Samkvæmt klínískri reynslu af immúnóglóbúlínnum er ekki búist við neinum skaðlegum áhrifum á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xembify hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum meðan á meðferð stendur ættu að bíða þar til þær ganga til baka áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Það geta komið fram aukaverkanir eins og kuldahrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsalvarlegur verkur í mjóðaki.

Mjög sjaldgæft er að venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum valdi skyndilegu blóðþrýstingsfalli og í einstaka tilvikum kemur fram ofnæmislost, jafnvel hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt slík viðbrögð við fyrri lyfjagjöf.

Staðbundnar aukaverkanir á stungustað: bólga, eymsli, roði, hersli, staðbundinn hiti, kláði, mar og útbrot geta verið algengar.

Öryggisupplýsingar varðandi smitefni má finna í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Lagt var mat á öryggi Xembify þegar það var gefið undir húð í tveim framskyggnum, opnum 3. stigs fjölsetra rannsóknum án samanburðar hjá 110 körlum og konum á aldrinum 2-72 ára með frumkominn ónæmisbrest sem höfðu áður fengið meðferð með Ig í bláæð/Ig undir húð. Fjörutíu og níu (49) einstaklingar tóku þátt í rannsókninni í Norður-Ameríku og 61 einstaklingur í rannsókninni í Evrópu.

Í báðum rannsóknunum hættu átta einstaklingar að taka Xembify vegna aukaverkana, sem allar voru vægar eða í meðallagi alvarlegar, að undanskildum ósæðarlokuleka vegna meðfædds fráviks.

Taflan að neðan er sett upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni (líffæraflokkar og staðalheiti).

Tíðni hefur verið metin samkvæmt eftirfarandi viðmiðum: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma

örsjaldan fyrir (< 1/10.000). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar þannig að algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst og sýndar eftir minnkandi alvarleika (allar sem ekki eru alvarlegar).

Tíðni aukaverkana sem tengdust Xembify í klínískum rannsóknum hjá 1 % eða fleiri sjúklingum á hvert innrennsli

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni á hvern sjúkling ^a (N=110 sjúklingar)	Tíðni á hvert innrennsli ^b (N=4098 innrennsli)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefslímubólga	3 (2,7 %) algengar	4 (0,0010) sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	4 (3,6 %) algengar	4 (0,0010) sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	3 (2,7 %) algengar	3 (0,0007) mjög sjaldgæfar
	Ógleði	2 (1,8 %) algengar	2 (0,0005) mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Bólur	2 (1,8 %) algengar	2 (0,0005) mjög sjaldgæfar
	Kláði	2 (1,8 %) algengar	2 (0,0005) mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	3 (2,7 %) algengar	3 (0,0007) mjög sjaldgæfar
	Bakverkur	3 (2,7 %) algengar	3 (0,0007) mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað	35 (31,8 %) mjög algengar	125 (0,0305) algengar
	Sótthiti	2 (1,8 %) algengar	4 (0,0010) sjaldgæfar
Rannsóknarniðurstöður	Lækkun á immúnóglóbúlíni G	2 (1,8 %) algengar	2 (0,0005) mjög sjaldgæfar

^a Tíðni á hvern sjúkling er reiknuð út með því að nota fjölda sjúklinga með aukaverkanir að undanskildum sýkingum þar sem að minnsta kosti möguleiki var á orsakasamhengi við Xembify deilt með heildarfjölda einstaklinga.

^a Tíðni á hvert innrennsli er reiknað út með því að nota fjölda innrennsli sem tengdust aukaverkunum að undanskildum sýkingum þar sem að minnsta kosti möguleiki var á orsakasamhengi við Xembify deilt með heildarfjölda innrennsli.

Reynsla eftir markaðssetningu

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu Xembify: aukaverkanir á innrennsliastað, svo sem roði og þroti, mæði, þreyta, verkur, ógleði og höfuðverkur. Það er ekki alltaf hægt að meta tíðni slíkra aukaverkana með áreiðanlegum hætti.

Börn

Talið er að tíðni, tegund og umfang aukaverkana hjá börnum sé eins og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Afleiðingar ofskömmtunar eru ekki þekktar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín), venjulegt manna, sem ekki eru gefin í æð, ATC flokkur: J06BA01

Verkunarháttur

Xembify veitir breiðan hóp áthúðandi (opsonising) og hlutleysandi immúnóglóbúlín G (IgG) mótefna gegn bakteríum, veirum, sníkjudýrum og berfrymingum og eitrefnum þeirra. Hlutverk þessara mótefna og verkunarháttur Xembify eru ekki að fullu þekkt.

Lyfhrif

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur einkum immúnóglóbúlín G (IgG) með breiða verkun mótefna gegn sýkingarvöldum.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur IgG-mótefnin sem eru í venjulegu fólki. Það er venjulega búið til úr blóðvökvasöfnum úr a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Dreifing í undirflokk immúnóglóbúlíns G er nálægt því að vera í réttu hlutfalli við þá dreifingu sem er í eðlilegum blóðvökva manna. Hæfilegir skammtar af lyfinu geta komið óvenjulega lágum gildum immúnóglóbúlíns G í venjulegt horf.

Verkun og öryggi fyrir frumkominn ónæmisbrest

Í evrópsku rannsókninni voru alls 61 sjúklingur með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni á aldrinum 2 til 69 ára meðhöndlaðir með Xembify í allt að 52 vikur. Meðalskammtur sem var gefinn í hverri viku var 125,5 mg/kg líkamsþyngdar. Þannig tókst að viðhalda IgG-lágmarksgildum með meðalstyrkleika 947,64 mg/dl allan þann tíma sem meðferð stóð yfir. Einstaklingarnir fengu samtals 3045 innrennsli með Xembify vikulega. Árleg tíðni alvarlegra bakteríusýkinga var 0,017 á hvert einstaklingsár (einhliða 99 % efri öryggismörk 0,036), sem endurspegladi einn einstakling með lungnabólgu sem meðhöndlaður var með sýklalyfjum til inntöku sem göngudeildarsjúklingur og gekk sýkingin til baka eftir 4 daga.

Í norður-amerísku rannsókninni voru alls 49 einstaklingar með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni á aldrinum 2 til 72 ára meðhöndlaðir með Xembify í allt að 24 vikur. Meðalskammtur sem var gefinn í hverri viku var 178,9 mg/kg líkamsþyngdar. Þannig tókst að viðhalda IgG lágmarksgildum með meðalstyrkleika 1244,84 mg/dl allan þann tíma sem meðferð stóð yfir. Einstaklingarnir fengu samtals 1053 innrennsli með Xembify vikulega. Árleg tíðni alvarlegra bakteríusýkinga var 0,049 á hvert einstaklingsár (einhliða 99 % efri öryggismörk 0,110), sem endurspegladi einn einstakling með blóðsýkingu út frá kattabiti.

Börn

Lagt hefur verið mat á öryggi og verkun við notkun Xembify hjá börnum. Notkun Xembify var metin hjá 28 börnum á aldrinum 2 til 12 ára (að báðum árum meðtöldum) og 15 einstaklingum frá bilinu eldri en 12 ára til yngri en 17 ára með frumkominn ónæmisbrest. Enginn munur var á lyfjahvörfum, öryggi eða verkun miðað við það sem sást hjá fullorðnum einstaklingum. Ekki var nauðsynlegt að nota sérstakar skammtastærðir fyrir börn til að ná tilsettum IgG-gildum í sermi. Enginn munur kom fram á lyfhrifum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með frumkominn ónæmisbrest í rannsóknunum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xembify hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum ónæmisbresti hjá fyrirburum og/eða nýburum (0-27 daga) og fyrir ungabörn og smábörn (28 daga til 23 mánaða). Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun á milli aldraðra > 65 ára og sjúklinga á aldrinum 18 til 65 ára með frumkominn ónæmisbrest. Í klínísku rannsókninni var notkun Xembify metin hjá 5 sjúklingum > 65 ára með frumkominn ónæmisbrest.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf Xembify undir húð koma fram hámarksgildi lyfsins í sermi eftir u.þ.b. þrjá daga.

Dreifing

Vikulegir skammtar

Í klínískri rannsókn með Xembify (n = 61) í Evrópu var hægt að viðhalda lágmarksstyrk (miðgildi 909,10 mg/dl) hjá sjúklingum í 52 vikur þegar þeir fengu vikulega skammta af lyfinu með miðgildi 113,0 mg/kg líkamsþyngdar. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á Xembify sýna að hægt er að viðhalda gildum fyrir lágstyrk IgG í sermi með skömmtum sem eru 400 til 848 mg/kg líkamsþyngd/4 vikur.

Samantekt á lágþéttni IgG við jafnvægi í stigum fyrri skammtaáætlunar og lyfjagjafar undir húð (IgG-hópur)

	Lágþéttni í stigi fyrri skammtaáætlunar (mg/dl)	Lágþéttni í stigi lyfjagjafar undir húð (mg/dl)	
Tölfræði	Meðallágþéttni ^a	Meðallágþéttni ^b	Meðallágþéttnihlutfall, Undir húð/fyrri skammtaáætlun
n	59	59	59
Meðaltal±SD	891,37±165,943	947,64±150,262	1,078±0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
Miðgildi	874,00	909,10	1,050
Lágm., háam.	516,5, 1255,0	629,2, 1340,8	0,83, 1,54
Margfeldismeðaltal	875,96	936,48	1,069

^a Meðallágþéttni á fyrri stigi skömmtunaráætlunar er reiknað sem meðallágþéttni meðan fyrri uppbótarmeðferð með IgG í almennri notkun stendur yfir.

^b Meðallágþéttni í stigi lyfjagjafar undir húð (þegar verið var að nota Xembify) er reiknuð sem meðaltal lágþéttni undir húð (s.c.) við komur 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.

Lagt var mat á lyfjahvörf Xembify í 3. stigs öryggisrannsókn á verkun og öryggi hjá 27 fullorðnum sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest. Lyfjahvarfaniðurstöður eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Lyfjahvarfabreytur heildarmagns IgG í sermi fyrir Xembify (lyfjahvarfahópur)

Tölfræði	Lyfjahvarfabreytur		
	AUC _{0-7 dagar} (h*mg/dl)	C _{max} (mg/dl)	T _{max} (h)
n	27	27	27
Meðaltal (SD)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Miðgildi	172369,0	1080,0	68,80
Lágm., háam.	132728, 250410	828, 1610	0,0, 166,8

Tölfræði	Lyfjahvarfabreytur		
	AUC _{0-7 dagar} (h*mg/dl)	C _{max} (mg/dl)	T _{max} (h)
Margfeldismeðaltal	175002,1	1112,2	
90% CI fyrir margfeldismeðaltal	165652,5 (184879,5)	1055,1 (1172,4)	

CI = öryggisbil, CV = fráviksstuðull, SD = staðalfrávik

Einu sinni í viku, aðra hverja viku eða oftár (2-7 sinnum í viku)

Lyfjahvarfafraðileg einkenni þessar Xembify var gefið aðra hverja viku eða oftár voru metin með lyfjahvarfalíkani og hermílkani fyrir þýði. Gögn um þéttni IgG í sermi samanstóðu af 1841 sýnum frá 95 einstökum börnum og fullorðnum einstaklingum með frumkominn ónæmisbrest. Samanborið við vikulega lyfjagjöf, gerðu lyfjahvarfalíkön og hermílkön ráð fyrir því að gjöf Xembify aðra hverja viku með tvöföldum vikuskammti myndi skarast við útsetningu fyrir IgG á öllu 2 vikna bilinu. Að auki gerðu lyfjahvarfalíkön og hermílkön ráð fyrir því að fyrir sömu heildarvikuskammtana leiddi innrennsli með Xembify sem gefið var 2 til 7 sinnum í viku (tíðar skammtagjafir) einnig til skörunar í útsetningu fyrir IgG yfir allt meðferðartímabilið.

Brotthvarf

IgG og IgG-fléttur eru brotin niður í frumum í átfrumnakerfinu (reticuloendothelial system).

Börn

Enginn fræðilegur eða sjáanlegur munur er á verkun immúnóglóbúlína hjá börnum og fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Immúnóglóbúlín eru eðlilegur hluti af mannlíkamanum. Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli rannsókna á eiturverkunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýsín (E 640)
Pólýsorbit 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Þegar hettuglas hefur verið opnað er mælt með að lausnin sé notuð tafarlaust.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
 - Geyma má Xembify við lægri hita en 25°C í allt að 6 mánuði hvenær sem er fyrir fyrningardagsetninguna.

- Á þeim degi sem lyfið er tekið úr kæli skal annaðhvort skrifa í reitinn „Förgunardagsetning“ á öskjunni dagsetninguna sem er 6 mánuðum frá þeim degi eða fyrningardagsetninguna sem er áprentuð á flipa öskjunnar, hvort sem kemur á undan.
- Eftir geymslu við stofuhita má ekki setja lyfið aftur í kæli. Notið lyfið fyrir „Förgunardagsetningu“ eða fargið því.
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Xembify skal gefið eins fljótt og unnt er eftir að það er flutt úr hettuglasi í sprautu.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði eftir að lyfið er fyrst opnað.

6.5 Gerð íláts og innihald

5, 10, 20 eða 50 ml af lausn í glæru hettuglasi úr gleri með tappa úr klóróbútýl, innsigli úr áli, plastloki og plastfilmu í kringum lokið sem tryggir að umbúðir séu heilar.

Pakkningastærðir:

1 eða 10 hettuglös með 1 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum í 5 ml af lausn til inndælingar undir húð

1, 10 eða 20 hettuglös með 2 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum í 10 ml af lausn til inndælingar undir húð

1 eða 20 hettuglös með 4 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum í 20 ml af lausn til inndælingar undir húð

1 eða 10 hettuglös með 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum í 50 ml af lausn til inndælingar undir húð

Hver askja inniheldur 1, 10 eða 20 hettuglös með Xembify og 1 fylgiseðil.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið þarf að ná stofu- eða líkamshita fyrir notkun (20°C til 37°C).

Ekki hrista.

Skoða skal lyf fyrir notkun. Ekki má nota lausnir sem eru mislitar, skýjaðar eða innihalda agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Notkunarleiðbeiningar

Eingöngu fyrir innrennsli undir húð.

Lyfið þarf að ná stofu- eða líkamshita fyrir notkun (20°C til 37°C).

Ekki hrista.

Fylgið skrefunum hér að neðan að viðhafðri smitgát þegar Xembify er gefið.

1. Skoðið hettuglösina: skoðið með tilliti til skýrleika, litar og fyrningardagsetningar.
2. Undirbúið lyf fyrir innrennsli:

Takið til búnað: Xembify hettuglas/hettuglös, aukabirgðir, ílát fyrir beitta hluti, meðferðardagbók/dagbók sjúklings og innrennislisdæluna.

Undirbúið hreint vinnusvæði.

Þvoið hendurnar.

3. Takið hlífðarhettuna af hettuglasinu, þannig að sjáist í miðjuna á gúmmítöppunum.
4. Strjúkið af gúmmítappa með spritti og látið þorna fyrir notkun.
5. Notið sæfða sprautu og nál til að draga upp Xembify með því að sprauta fyrst lofti í hettuglasið sem jafngildir því magni af Xembify sem á að draga upp. Dragið síðan upp tilætlað magn af Xembify. Endurtaka skal þetta skref ef nota þarf fleiri en eitt hettuglas til að fá tilætlaðan skammt. (Mynd 1)



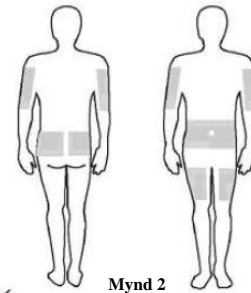
Mynd 1

6. Notið Xembify eins fljótt og hægt er að koma í veg fyrir hugsanlega myndun agna af völdum sílikonhúðaðra sprauta.
7. Fylgið leiðbeiningum framleiðanda um undirbúning dællunnar og inngjafarslöngunnar. Gætið þess að undirbúa inngjafarslönguna til að tryggja að ekkert loft sé eftir í slöngunni eða nálinni með því að fylla slönguna/nálina með Xembify.

8. Veljið fjölda og staðsetningu stungustaða. Skiptið um innrennslisstaði fyrir hverja lyfjagjöf. (Mynd 2)

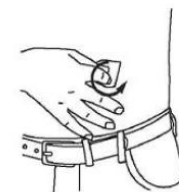
Gefið Xembify í maga, læri, upphandlegg, síðu, bak og/eða mjöðm.

Forðist að stinga í staði með beinum, ör, bólgusvæði, staði með yfirborðssýkingu eða æðar.



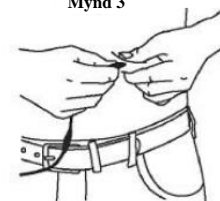
Mynd 2

9. Hreinsið stungustaðinn/-staðina með sótthreinsilausn með því að nudda í hringi þar sem byrjað er í miðju svæðisins og unnið út á við. Gæta skal að innrennslisstaðir séu hreinir og þurrir og að það sé a.m.k. 5 cm fjarlægð á milli innrennslisstaða. (Mynd 3)



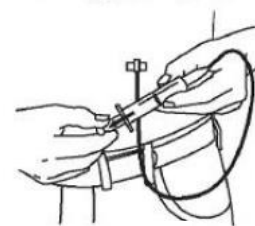
Mynd 3

10. Klípið húðina með tveim fingrum (klípið að minnsta kosti 2,5 cm af húð) og stingið nálinni við 90 gráðu horn í vef undir húðinni. (Mynd 4)



Mynd 4

11. Eftir hverja nálastungu þarf að tryggja að ekki hafi verið farið inn í æð fyrir misgáning. Festið sæfða sprautu við enda tilbúinnar inngjafarslöngu, dragið stimpilinn til baka og ef það sést blóð, skal fjarlægja og farga nálinni og inngjafarslöngunni. (Mynd 5)



Mynd 5

12. Endurtakið skref við undirbúning og nálarstungu með nýrri nál, inngjafarslöngu og innrennslisstað. Festið nálina með sæfðri grisju eða gegnsæjum umbúðum til að halda nálinni á sínum stað.

13. Í fyrstu tveimur innrennislíotunum er upphaflegur innrennislíshraði 10 ml á klst. á hverjum innrennislístað. Ef þetta þolist vel og þú finnur ekki fyrir aukaverkunum (sjá kafla 4.4) má auka hraðann á 10 mínútna fresti í að hámarki 20 ml á klst. á hverjum innrennislístað fyrir börn og unglinga og 25 ml á klst. á hverjum innrennislístað fyrir fullorðna. Og ef það þolist vel í tvö innrennislí, má auka innrennislíshraðann smátt og smátt í 35 ml á klst. fyrir hvern innrennislístað.

Halda skal a.m.k. 5 cm fjarlægð á milli innrennislístaða fyrir alla aldurshópa.

Heilbrigðisstarfsmaður má ákvarða fjölda innrennislístaða. Hjá fullorðnum má skipta niður skömmtum sem eru stærri en 30 ml með tilliti til þarfa sjúklinga. Engin takmörkun er á fjölda innrennislístaða.

Þörf er á minna heildarrúmmál fyrir börn í ákveðnum skömmtum af Xembify (mg/kg líkamsþyngd) en fyrir fullorðna. Heilbrigðisstarfsmaðurinn kann að velja minna rúmmál/stað fyrir börn og/eða færri innrennislístaði til að ná heildarskammtinum, allt eftir þörfum barnsins.

Deilt er í rúmmál heildarskammts af Xembify með tilætluðu rúmmáli (ml/innrennislístað) til að reikna út fjölda innrennislístaða sem á að nota.

14. Skráið upplýsingar um innrennislíð (t.d. lotunúmer, fyrningardagsetningu, skammt, dagsetningu, tíma, staðsetningu innrennislístaðar, aukaverkanir) í meðferðarskrá sjúklings eða innrennislísskrá.
15. Fargið nálinni/nálunum og innrennislíslöngu(m) í viðeigandi ílát. Fylgið leiðbeiningum framleiðanda við frágang innrennislísdælnnar.
16. Farga skal hettuglösum sem notuð hafa verið að hluta.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/076/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. júní 2024.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar <http://www.lyfjastofnun.is>.