

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

Yimmugo 100 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

Einn ml inniheldur:

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum 100 mg (hreinleiki a.m.k. 96% IgG)

Hvert 50 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hvert 200 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Dreifing IgG undirflokka (áætluð gildi):

IgG1 62%

IgG2 32%

IgG3 4%

IgG4 1%

Hámarksinnihald af IgA er 500 míkrogrömm/ml.

Unnið úr blóðvökva úr blóðgjöfum (mönnum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml inniheldur u.þ.b. 5 míkrogrömm af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Yimmugo hefur pH-gildi á bilinu 4,4–5,2 og osmósupéttni 280–380 mOsmol/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglingum (0–18 ára) við:

- frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni (primary immunodeficiency syndromes, PID) með skerta mótefnamyndun
- síðkomnum ónæmisbresti (secondary immunodeficiencies, SID) hjá sjúklingum með alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þar sem meðferð gegn örverum hefur ekki áhrif og sem eru annað hvort með

staðfestan sértækan mótefnabrest (proven specific antibody failure, PSAF)* eða IgG-gildi <4 g/l í sermi.

*PSAF = vangeta til að framkalla a.m.k. 2-falda hækkun á IgG-mótefnatíturum gegn pneumókokka-fjölsykrum og fjölpeptíð-mótefnavakabóluefnum

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglingum (0–18 ára) við:

- frumkominni ónæmisblóðflagnafæð (ITP) hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingarhættu, eða fyrir aðgerð til þess að leiðrétta blóðflagnafjölda
- Guillain-Barré heilkenni
- Kawasaki-sjúkdómi (ásamt asetýlsalisýlsýru, sjá kafla 4.2.)
- langvinnum afmýlandi bólgufjöлтаugakvilla (CIDP)
- fjölhreiðra hreyfitaugakvilla (multifocal motor neuropathy, MMN)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð ónæmissjúkdóma skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Ig í bláæð (IVIg).

Skammtar

Skammtur og skammtaáætlun eru háð ábendingu.

Hugsanlega þarf að sníða skammt að þörfum hvers sjúklings á grundvelli klínískrar svörunar. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sem reiknaður er út frá líkamsþyngd hjá sjúklingum í undirþyngd eða yfirþyngd.

Eftirfarandi skammtaáætlanir eru til viðmiðunar.

Uppbótarmeðferð við frumkomnum ónæmisbresti (PID)

Skammtaáætlun á að leiða til IgG-lággildis (eins og það mælist fyrir næsta innrennsli) sem nemur a.m.k. 6 g/l eða er innan eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir viðkomandi aldurshóp. Frá upphafi meðferðar tekur 3–6 mánuði að ná jafnvægi (stöðugum IgG-gildum). Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4–0,8 g/kg gefinn einu sinni og fylgt eftir með a.m.k. 0,2 g/kg á 3–4 vikna fresti.

Skammturinn sem þarf til að ná IgG-lággildinu 6 g/l er af stærðargráðunni 0,2–0,8 g/kg/mánuði. Þegar jafnvægi hefur verið náð er skammtabilið breytilegt á bilinu 3–4 vikur.

Lággildi IgG skal mæla og meta með hliðsjón af tíðni sýkinga. Til að draga úr tíðni bakteríusýkinga kann að vera nauðsynlegt að auka skammta og stefna að hærra lággildi.

Uppbótarmeðferð við síðkomnum ónæmisbresti (skilgreindur í kafla 4.1)

Ráðlagður skammtur er 0,2–0,4 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti.

Lággildi IgG skal mæla og meta með hliðsjón af tíðni sýkinga. Aðlaga skal skammta eftir þörfum til að ná bestu vörn gegn sýkingum. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu. Íhuga má skammtalækkun þegar sjúklingur helst sýkingalaus.

Ónæmisstýring við:

Frumkominni ónæmisblóðflagnafæð

Til eru tvenns konar meðferðaráætlanir:

- 0,8–1 g/kg gefið á degi 1; þennan skammt má endurtaka einu sinni innan 3ja daga
- 0,4 g/kg gefið daglega í 2–5 daga.

Meðferðina má endurtaka ef einkenni taka sig upp að nýju.

Guillain-Barré heilkenni

0,4 g/kg/sólarhring í 5 daga (hugsanlega þarf að endurtaka skammt ef bakslag verður).

Kawasaki-sjúkdómur

Gefa á 2,0 g/kg sem stakan skammt. Sjúklingar eiga að fá samhliða meðferð með asetýlsalisýlsýru.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg deilt niður á 2–5 daga í röð.

Viðhaldsskammtar: 1 g/kg deilt niður á 1–2 daga í röð á 3ja vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrif eftir hverja meðferðarlotu. Ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin ber árangur er það ákvörðun læknisins hvort beita eigi langtímameðferð, að teknu tilliti til svörunar sjúklingsins og viðhaldssvörunar. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta og tímalengd milli gjafa í samræmi við þróun sjúkdómsins hjá hverjum og einum.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (multifocal motor neuropathy, MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg deilt niður á 2–5 daga í röð.

Viðhaldsskammtur: 1 g/kg á 2 til 4 vikna fresti eða 2 g/kg á 4 til 8 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrif eftir hverja meðferðarlotu. Ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin ber árangur er það ákvörðun læknisins hvort beita eigi langtímameðferð, að teknu tilliti til svörunar sjúklingsins og viðhaldssvörunar. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta og tímalengd milli gjafa í samræmi við þróun sjúkdómsins hjá hverjum og einum.

Yfirlit ráðlagðra skammta er að finna í eftirfarandi töflu:

Ábending	Skammtur	Tíðni lyfjagjafa
<u>Uppbótarmeðferð:</u>		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni (PID)	Upphafsskammtur: 0,4–0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2–0,8 g/kg	á 3–4 vikna fresti
Síðkominn ónæmisbrestur (skilgreindur í kafla 4.1)	0,2–0,4 g/kg	á 3–4 vikna fresti
<u>Ónæmisstýring:</u>		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8–1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á degi 1, hugsanlega endurtekið einu sinni innan 3ja daga í 2–5 daga
Guillain-Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki-sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti ásamt asetýlsalisýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skömmum sem deilt er niður á 2–5 daga á 3 vikna fresti í skömmum sem deilt er niður á 1–2 daga
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða	í skömmum sem deilt er niður á 2–5 daga í röð á 2–4 vikna fresti eða

	2 g/kg	á 4–8 vikna fresti í skömmtum sem deilt er niður á 2–5 daga
--	--------	---

Börn

Skammtar barna og unglinga (0–18 ára) eru ekki frábrugðnir skömmtum fullorðinna þar sem skammtar hverrar ábendingar miðast við líkamsþyngd og eru lagaðir að klínískri útkomu ofangreindra sjúkdóma.

Skert lifrarástærsemi

Engin gögn liggja fyrir sem gefa til kynna að skammtabreytinga sé þörf.

Skert nýrnarástærsemi

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Gefa skal Yimmugo í bláæð með upphafshraða sem er ekki meiri en 0,3 ml/kg/klst. í 30 mínútur. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkanir koma fram skal annaðhvort minnka innrennslishraða eða stöðva innrennslid. Ef lyfið þolist vel má auka innrennslishraðann smám saman í að hámarki 2 ml/kg/klst. við fyrsta innrennslid. Ef lyfið þolist vel má við síðari innrennslid auka innrennslishraðann smám saman í að hámarki 6 ml/kg/klst.

Uppbótarmeðferð:

Hjá sjúklingum sem þola vel innrennslishraðann 6 ml/kg/klst. má auka hraðann smám saman í að hámarki 8 ml/kg/klst.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu (immúnóglóbúlíni úr mönnum) eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 4.4 og 6.1).
- Sjúklingar með sértækan IgA-skort sem myndað hafa mótefni gegn IgA, þar sem gjöf lyfs sem inniheldur IgA getur valdið bráðafnæmi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Varúðarreglur við notkun

Oft má komast hjá hugsanlegum fylgikvillum með því að tryggja að sjúklingar:

- séu ekki með ofnæmi fyrir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum, með því að gefa lyfið hægt í byrjun (0,3 ml/kg/klst., sem samsvarar 0,005 ml/kg/mín.),
- séu undir nánu eftirliti með einkennum allan innrennslitímann. Einkum skal hafa náid eftirlit meðan á fyrsta innrennslid stendur og fyrstu klukkustundina eftir fyrsta innrennslid á heilbrigðisstofnun þar sem eftirlit er tryggt til að greina hugsanleg einkenni aukaverkana hjá sjúklingum sem eru óvanir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum, sjúklingum sem eru að skipta um Ig-lyf í bláæð eða ef langt er um liðið frá síðasta innrennslid og til að tryggja að unnt sé að veita bráðameðferð strax ef vandamál koma upp. Fylgjast skal með öllum öðrum sjúklingum í a.m.k. 20 mínútur eftir gjöf lyfsins.

Hjá öllum sjúklingum krefst Ig-lyfjagjöf í bláæð:

- ásættalegs vökvabúskapar áður en innrennslid Ig í bláæð hefst
- eftirlits með þvaglátum
- eftirlits með kreatínínþétti í sermi
- þess að forðast að nota samhliða hávirkni þvagræsilyf (sjá kafla 4.5).

Ef aukaverkanir koma fram skal annaðhvort minnka innrennslishraða eða stöðva innrennslið. Nauðsynleg meðferð er háð eðli og alvarleika aukaverkunarinnar.

Innrennslistengd viðbrögð

Tilteknar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, roði, kuldahrollur, vöðvaverkir, önghljóð, hraðtaktur, mjóbaksverkur, ógleði og lágþrýstingur) geta tengst innrennslishraða. Fylgja verður nákvæmlega þeim innrennslishraða sem ráðlagður er í kafla 4.2. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum og fylgjast vel með einkennum allan tímann meðan á innrennslinu stendur.

Aukaverkanir geta verið tíðari

- hjá sjúklingum sem fá venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti, eða í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar skipt er yfir í annað venjulegt immúnóglóbúlínlyf úr mönnum eða þegar langt er um liðið frá síðasta innrennsli
- hjá sjúklingum með virka sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum

- með ógreinanlegt IgA ef mótefni gegn IgA hafa myndast
- sem höfðu þolað fyrri meðferð með venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum.

Ef um lost er að ræða skal hefja hefðbundna læknis meðferð við losti.

Segarek

Klínískar vísbendingar eru um tengsl á milli Ig lyfjagjafar í bláæð og segarekstilvika s.s. hjartadreps, heilablóðfalls (þ.m.t. heilaslags), lungnasegareks og segamyndunar í djúpum bláæðum, sem gert er ráð fyrir að tengist hlutfallslegri aukningu blóðseigju við hratt innflæði immúnóglóbúlína hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við ávísun og innrennsli Ig í bláæð hjá sjúklingum í yfirþyngd og hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti segarekssjúkdóma (t.d. háan aldur, háþrýsting, sykursýki og sögu um æðasjúkdóma eða segarekssjúkdóma, hjá sjúklingum með áunna eða arfgenga segamyndunarhneigð, hjá sjúklingum með langvarandi skerðingu á hreyfigetu, hjá sjúklingum með alvarlegan vökvaskort, hjá sjúklingum með sjúkdóma sem auka blóðseigju).

Hjá sjúklingum sem eiga á hættu aukaverkanir tengdar segareki skal gefa Ig-lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og af minnsta nothæfa skammti.

Bráð nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ig í bláæð. Í flestum tilvikum hafa greinst áhættuþættir, svo sem undirliggjandi skerðing á nýrnastarfsemi, sykursýki, vökvaskortur, yfirþyngd, samhliða gjöf lyfja með eitúráhrif á nýru eða að sjúklingar séu eldri en 65 ára.

Meta skal nýrnabreytur áður en innrennsli Ig er gefið í bláæð, einkum hjá sjúklingum sem taldir eru í hugsanlega aukinni hættu á bráðri nýrnabilun, og síðan með viðeigandi millibili. Hjá sjúklingum sem eiga á hættu bráða nýrnabilun skal gefa Ig-lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og af minnsta nothæfa skammti. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að hætta Ig innrennsli í bláæð.

Þrátt fyrir að tilfelli skertrar nýrnastarfsemi og bráðrar nýrnabilunar hafi verið tengd við notkun margra skráðra Ig-lyfja í bláæð sem innihalda margvísleg hjálparefni svo sem súkrósa, glúkósa og maltósa, eru þau hlutfallslega algengari í tengslum við lyf sem innihalda súkrósa sem hjálparefni. Hjá sjúklingum í áhættuhópi skal íhuga að nota Ig-lyf í bláæð sem innihalda ekki þessi hjálparefni. Yimmugo inniheldur ekki súkrósa, maltósa eða glúkósa.

Heilahimnubólga án sýkingar (AMS)

Greint hefur verið frá heilahimnubólgu án sýkingar (AMS) í tengslum við meðferð með Ig-lyfjum í bláæð.

Heilkennið kemur yfirleitt í ljós innan nokkurra klukkustunda til 2ja sólarhringa frá gjöf Ig í bláæð. Niðurstöður rannsókna á mænuvökva eru oft jákvæðar og frumnager sýna allt að mörgum þúsund frumur í mm³, einkum af flokki kyrninga, og hækkuð prótingildi um allt að mörgum hundruð mg/dl. AMS kemur hugsanlega oftast fram í tengslum við stóra skammta (2 g/kg) Ig meðferðar í bláæð.

Sjúklinga sem sýna slík teikn og einkenni skal skoða vandlega með tilliti til taugaeinkenna, þ.m.t. með rannsóknum á mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Bati af AMS hefur náðst innan nokkurra daga þegar gjöf Ig í bláæð var hætt, án fylgikvilla.

Blóðlýsublóðleysi

Ig-lyf í bláæð geta innihaldið blóðflokka-mótefni sem geta verkað sem rauðkornakljúfar og valdið hjúpun rauðra blóðkorna með immúnóglóbúlínum *in vivo*, sem veldur beinum, jákvæðum andglóbúlínviðbrögðum (Coombs-próf) og í sjaldgæfum tilfellum blóðlýsu. Blóðlýsublóðleysi getur þróast eftir meðferð með Ig í bláæð vegna aukinnar bindingar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með klínískum teiknum og einkennum blóðlýsu hjá sjúklingum sem fá Ig-lyf í bláæð. (Sjá kafla 4.8).

Daufkýrningafæð/hvítfrumnafæð

Greint hefur verið frá skammvinnri fækkun daufkýrninga og/eða tilvikum daufkýrningafæðar, stundum verulegrar, eftir meðferð með immúnóglóbúlíni sem gefið er í bláæð. Þetta gerist venjulega innan nokkurra klukkustunda eða daga eftir gjöf immúnóglóbúlíns í bláæð og gengur til baka af sjálfu sér innan 7 til 14 daga.

Bráður lungnaskaði við blóðgjöf (transfusion-related acute lung injury (TRALI))

Nokkrar tilkynningar hafa borist um bráðan lungnabjúg sem tengist ekki hjartastarfsemi [transfusion-related acute lung injury (TRALI)] hjá sjúklingum sem fá Ig í bláæð. TRALI einkennist af verulegum súrefnisskort, mæði, hraðöndun, bláma, hita og lágrýstingi. Einkenni TRALI koma yfirleitt fram meðan á innrennsli stendur eða innan 6 klst. eftir að því lýkur, oft innan 1–2 klst. Því þarf að fylgjast með þeim sem fá Ig í bláæð með tilliti til aukaverkana á öndunarfæri og hætta innrennsli Ig tafarlaust ef þær koma fram. TRALI getur verið lífshættulegt ástand sem krefst tafarlausrar umönnunar á gjörgæsludeild.

Truflandi áhrif á sermisrannsóknir

Eftir gjöf immúnóglóbúlíns getur tímabundin hækkun ýmissa mótefna sem flytjast með óvirkum flutningi í blóði sjúklings valdið villandi jákvæðum niðurstöðum í sermisrannsóknum. Óvirkur flutningur mótefna yfir í mótefnavaka rauðra blóðkorna, t.d. A, B, D, getur truflað sum sermispróf fyrir rauðkornamótefnum, t.d. beina andglóbúlínprófið (DAT, beint Coombs-próf).

Smitvaldar

Á meðal hefðbundinna ráðstafana til að forðast sýkingar vegna notkunar lyfja sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva manna eru val á blóðgjöfum, skimun hvernar blóðgjafar og blóðvökvasöfnun með tilliti til merkja um sýkingu og ráðstafanir til að gera veirur óvirkar og fjarlægja þær í framleiðsluferlinu. Þrátt fyrir þessar aðgerðir er ekki hægt að útiloka með öllu að sýkingar færist á milli við gjöf lyfja sem eru framleidd úr blóði eða plasma úr mönnum. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sýkingarvalda.

Þær ráðstafanir sem gerðar hafa verið teljast hafa áhrif á hjúpaðar veirur svo sem HIV-veiruna, lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV), sem og óhjúpuðu veirurnar lifrabólguveiru A (HAV) og parvóveiru B19.

Jákvætt er að klínísk reynsla sýnir ekki dæmi þess að lifrabólga A eða parvóveira B19 smitist með immúnóglóbúlínum, auk þess sem gert er ráð fyrir því að mótefnainnihaldið sé mikilvægur þáttur fyrir veirufræðilegt öryggi.

Pólýsorbat 80

Lyfið inniheldur u.þ.b. 5 míkrogrömm af pólýsorbati 80 í hverjum ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Börn

Þegar um er að ræða börn og unglinga skal einnig skal taka tillit til þeirra sérstöku varnaðarorða og varúðarreglna við notkun sem gilda um fullorðna.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi, veikluð veirubóluefni

Gjöf immúnóglóbúlíns getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna svo sem við mislingum, rauðum hundum, hettusótt og hlaupabólu í a.m.k. 6 vikur og í allt að 3 mánuði. Eftir gjöf þessa lyfs skulu líða 3 mánuðir áður en bólusett er með lifandi, veikluðum veirubóluefnum. Þegar um mislinga er að ræða getur skerðingin varað í allt að 1 ár. Því skal mæla ástand mótefna í líkamanum hjá sjúklingum sem fá bóluefni gegn mislingum.

Hávirknipvagræsilyf

Forðast skal samhliða notkun hávirknipvagræsilyfja.

Börn

Gert er ráð fyrir að sömu milliverkanir og nefndar eru fyrir fullorðna geti einnig komið fyrir hjá börnum og unglingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þessa lyfs við notkun á meðgöngu í klínískum samanburðarrannsóknum og því skal gæta varúðar við notkun þess hjá þunguðum konum. Sýnt hefur verið fram á að immúnóglóbúlín sem gefið er í bláæð berst yfir fylgju, einkum á síðasta þriðjungi meðgöngu. Klínísk reynsla af immúnóglóbúlíni bendir ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða á fóstur og nýbura.

Brjóstagið

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þessa lyfs við notkun á meðgöngu í stýrðum klínískum rannsóknum og því skal gæta varúðar við notkun þess hjá konum með barn á brjósti. Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er búist við neikvæðum áhrifum á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlínum bendir til þess að ekki sé að vænta skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yimmugo hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum meðan á meðferð stendur ættu að bíða uns þær líða hjá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir af völdum venjulegs immúnóglóbúlíns úr mönnum (taldar upp með lækkandi tíðni) eru eftirfarandi (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldahrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsmiklir mjóbaksverkir
- afturkræf blóðlýsuviðbrögð, einkum hjá sjúklingum í blóðflokki A, B og AB og (í mjög sjaldgæfum tilfellum) blóðlýsublóðleysi sem krefst blóðgjafar
- (í mjög sjaldgæfum tilfellum) skyndilegt blóðþrýstingsfall og, í einstaka tilvikum, bráðaofnæmislost, jafnvel hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt ofnæmisviðbrögð við fyrri lyfjagjöf

- (í mjög sjaldgæfum tilfellum) skammvinn húðviðbrögð (þ.m.t. húðhelluroði (cutaneous lupus erythematosus) – tíðni ekki þekkt)
- (örsjaldan) segarekssjúkdómar, s.s. hjartadrep, heilaslag, lungnasegarek, segarek í djúpum bláæðum
- tilfelli afturkræfrar heilahimnubólgu án sýkingar (aseptic meningitis)
- tilfelli hækkunar kreatínínigilda í sermi og/eða bráðrar nýrnabilunar
- tilfelli bráðs lungnaskaða við blóðgjöf (TRALI)

Öryggisupplýsingar með tilliti til smitvalda er að finna í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan er sett fram samkvæmt MedDRA-flokkunarkerfinu (SOC og viðeigandi heiti). Tíðni er raðað samkvæmt eftirfarandi venju: 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 $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum með Yimmugo við ábendingunum frumkomnum ónæmisbresti (PID) og ónæmisblóðflagnafæð (ITP) (tíðni reiknuð út frá fjölda meðhöndlaðra sjúklinga ($n=101$) og fjölda innrennslisgjafa ($n=1.038$))

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun (MedDRA-kjörheiti)	Tíðni út frá fjölda sjúklinga ($n=101$)	Tíðni út frá fjölda innrennsla ($n=1.038$)
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	Algengar
	Sundl	Algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Algengar	Sjaldgæfar
	Kuldahrollur	Algengar	Sjaldgæfar
	Sóttthiti	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í efra kviðarholi	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í munni	Algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður blóðþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Jákvætt Coombs-próf/jákvætt beint Coombs-próf	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Húðviðbrögð	Algengar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í útlím	Algengar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð	Algengar	Sjaldgæfar
	Verkur í munnkoki	Algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðlýsa (innanæða)	Algengar	Sjaldgæfar
Eyru og vöndarhús	Svimi	Algengar	Sjaldgæfar
	Eyrnasuð	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð	Algengar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Ringlun	Algengar	Sjaldgæfar
Æðar	Roði	Algengar	Sjaldgæfar

Tilkynntar aukaverkanir af Yimmugo eru í samræmi við það sem talið er að búast megi við af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum.

Börn

Gert er ráð fyrir að tíðni, tegundir og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu 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 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun getur valdið vökvasöfnun og aukinni blóðseigju, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi, svo sem ungbörnum, öldruðum eða sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín): Ónæmisglóbúlín, venjuleg manna, gefin í æð, ATC-flokkur: J06BA02

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 almennt búið til úr blóðvökvasöfnum úr a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Dreifing IgG og undirflokkar þess er í næstum því réttu hlutfalli við þá dreifingu sem er í meðfæddum blóðvökva manna. Hæfilegir skammtar af lyfinu geta komið óeðlilega lágum IgG-gildum í eðlilegt horf

Verkunarháttur við öðrum ábendingum en uppbótarmeðferð er ekki þekktur að fullu, en felur í sér ónæmisstillandi áhrif.

Verkun og öryggi

Frumkominn ónæmisbrestur

Í opinni, framskyggðri, fjölsetra, fjölþjóðlegri rannsókn voru klínísk verkun, öryggi og lyfjahlvörf Yimmugo sem uppbótarmeðferðar hjá sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest (PID) rannsökuð hjá 67 einstaklingum (þ.m.t. 12 börnum og 6 unglingum). Þátttakendur fengu skammt á bilinu 200 mg til 800 mg á hvert kg líkamsþyngdar á 3 eða 4 vikna fresti á u.þ.b. 12 mánaða meðferðartímabili. Upphafsskammtur og skammtabil voru í samræmi við meðferð þátttakandans með gjöf Ig í bláæð fyrir rannsóknina.

Aðalendapunktur verkunar var fjöldi alvarlegra bakteríusýkinga á hvern þátttakanda á ári. Aukamælikvarðar verkunar voru m.a. tilfelli sýkinga af hvaða tegund og alvarleika sem var, tími þar til sýkingar höfðu gengið yfir, notkun sýklalyfja, fjöldi daga sem þátttakendur misstu úr vinnu/skóla, fjöldi sjúkráðsinnlagna, dagafjöldi sjúkráðsvalar og fjöldi hitakasta. Einn fullorðinn einstaklingur fékk sýkingu sem flokkuð var sem bráð alvarleg bakteríusýking (SBI), sem leiddi til óleiðréttis SBI-hlutfalls sem nam 0,01 á hvern einstakling á ári. Aukaendapunktur verkunar studdu verkun hjá einstaklingum með frumkominn ónæmisbrest í öllum þeim aldurshópum sem metnir voru. Meðaltal og miðgildi heildarlággilda IgG hélst nánast stöðugt út alla rannsóknina í báðum meðferðarhópum og hélst vel yfir tilætlaða lággildinu 5–6 g/l.

Engin banvæn aukaverkun kom fram í rannsókninni. Tvær alvarlegar aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferðinni stóð hjá fullorðnum einstaklingum voru metnar sem tengdar Yimmugo (bráðafnæmisviðbrögð, versnun daufkyrningafæðar). Tíðustu meðferðartengdu aukaverkanirnar við innrennsli voru höfuðverkur (13,4%) og þreyta (4,5%). Engin aukaverkun sem ekki tengdist innrennsli var talin tengjast rannsóknarlyfinu.

Ónæmisblóðflagnafæð

Í opinni, framsýnni, slembaðri, fjölsetra, alþjóðlegri rannsókn voru verkun og öryggi Yimmugo rannsökuð hjá 34 fullorðnum einstaklingum með ónæmisblóðflagnafæð (ITP). Þátttakendum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Yimmugo í heildarskammtinum 2 g/kg líkamsþyngdar, annaðhvort með tveimur daglegum skömmtum af 1 g/kg líkamsþyngdar sem gefnir voru á 2 samfelldum dögum eða með 0,4 g/kg líkamsþyngdar á dag í 5 samfellda daga (þ.e. í heildarskammtinum 2 g/kg líkamsþyngdar í hverri meðferðarlotu). 18 af alls 34 þátttakendum (52,9%) náðu svörum, sem skilgreind var sem blóðflagnafjöldi $\geq 30 \times 10^9/l$ og a.m.k. tvöföldun upphafs fjölda, sem staðfest var á a.m.k. tveimur aðskildum tímapiunktum

með a.m.k. 7 daga millibili, og engin blæðing. 18 af alls 19 þátttakendum með upphafsfjölda blóðflagna $<20 \times 10^9/l$ náðu fjölgun blóðflagna í a.m.k. $50 \times 10^9/l$ innan 7 daga eftir fyrsta innrennsli, sem gaf svörunartíðnina 94,7%. Auk þess var fylgst með hámarksfjölda blóðflagna, tíma fram að því að ná a.m.k. blóðflagnafjöldanum $30 \times 10^9/l$, lengd þeirrar svörunar (þ.e. fjölda daga sem blóðflagnafjöldi hélst yfir $30 \times 10^9/l$) og minnkun blæðinga hjá þátttakendum sem voru með blæðingar í upphafi. Enginn klínískt mikilvægur munur var á milli 2 daga og 5 daga meðferðarhópanna. Eftir gjöf Yimmugo kom fram mynstur í meðalfjölda blóðflagna yfir tíma sem er dæmigert fyrir meðferð með Ig í bláæð (þ.e. stöðug aukning frá upphafi til dags 8 og síðan minnkun).

Engin banvæn og engin beintengd alvarleg aukaverkun kom fram í rannsókninni. Algengustu aukaverkanirnar sem ekki voru alvarlegar voru höfuðverkur og blóðlýsa (innanæða), báðar með tíðnina 14,7%, sem samsvarar 5 þátttakendum á hvora aukaverkun. Algengasta aukaverkunin sem tengdist innrennsli var höfuðverkur (14,7% af öllum þátttakendum). Aukaverkanir sem ekki tengdust innrennsli komu fram hjá 14,7% þátttakenda: blóðlýsa (8,8%), innanæða-blóðlýsa (2,9%) og jákvætt Coombs-próf (2,9%).

Börn

Heildarsamband ávinnings og áhættu af notkun Yimmugo hjá þátttakendum með frumkominn ónæmisbrest (PID) var hagstætt í öllum aldurshópum sem metnir voru.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum er strax fullkomlega aðgengilegt í blóðrás sjúklings eftir gjöf í bláæð.

Dreifing

Dreifing milli blóðvökva og utanæðarvökva er tiltölulega hröð og næst jafnvægi milli rýmis innan og utan æða eftir u.þ.b. 3–5 daga.

Brotthvarf

Helmingunartími getur verið breytilegur milli sjúklinga. Lyfjahvörf Yimmugo voru ákvörðuð í klínískri rannsókn á 55 sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest. Í þessari rannsókn var meðalhelmingunartími 24,2–31,1 dagar, sem fór eftir meðferðaráætlun (sjá töflu hér fyrir neðan).

IgG og IgG-sambönd brotna niður í frumum átfrumnakerfisins.

Lyfjahvörf Yimmugo hjá sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest

	Áætlun á 3 vikna fresti			Áætlun á 4 vikna fresti		
	n	Meðaltal (SD)	Rúmfr. meðalt. (CV [%])	n	Meðaltal (SD)	rúmfr. meðalt. (CV [%])
C_{max} (g/l)	10	30,0 (7,65)	29,1 (27,6)	45	26,5 (6,08)	25,9 (22,4)
t_{max} (dagar)*	10	0,22 (0,06 – 0,28)		45	0,20 (0,06 – 7,03)	
AUC_{tau} (dagar $\times$ g/l)	10	374,3 (110,69)	358,8 (32,0)	42	398,5 (99,27)	388,0 (23,2)
$t_{1/2}$ (dagar)	7	24,2 (5,899)	Ekki ákv.	25	31,1 (12,899)	Ekki ákv.

*Fyrir t_{max} eru sýnd miðgildi (lágmark - hámark).

Skammstafanir: AUC_{tau} = flatarmál undir þéttiferli reiknað frá upphafi til loka skammtabils; C_{max} = hámarksþéttni í sermi; CV = frávíksstuðull; Rúmfr. meðalt. = rúmfræðilegt meðaltal; N = heildarfjöldi þátttakenda; n = fjöldi þátttakenda með gögn; Ekki ákv. = ekki ákvarðað; SD = staðalfrávik; $t_{1/2}$ = lokahelmingunartími brotthvarfs; t_{max} = tími að hámarksþéttni í sermi

Börn

Enginn munur kom fram á lyfjahvarfabreytum fullorðinna sjúklinga og barna með frumkominn ónæmisbrest sem tóku þátt í rannsókninni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Immúnóglóbúlín eru eðlilegur hluti af mannslíkamanum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á fósturvísu og fóstur eru ófrákvæmanlegar vegna myndunar mótefna og truflana af völdum þeirra. Áhrif lyfsins á ónæmiskerfi nýbura hafa ekki verið rannsökuð.

Vegna þess að klínísk reynsla gefur engar vísbendingar um æxlisvaldandi og stökkbreytandi áhrif immúnóglóbúlína er ekki talin þörf á að rannsaka slíkt með tilraunum, síst á ósamkynja tegundum. Rannsókn á eiturverkunum með stökum skammti hefur verið gerð hjá rottum, sem fól í sér endapunkta fyrir lyfjafræðilegt öryggi. Við þær aðstæður sem rannsóknin var framkvæmd við var stakur skammtur af Yimmugo sem gefinn var með innrennsli í bláæð ekki tengdur neinum skaðlegum áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýsín, pólýsorbit 80 (E 433), vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þ.m.t. önnur Ig-lyf til gjafar í bláæð, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Á geymsluþolstímanum má geyma lyfið við stofuhita (allt að 25 °C) í eitt samfellt tímabil allt að 12 mánuðum. Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli. Skrá skal upphafstíma geymslu við stofuhita á ytri öskju lyfsins. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ráðlagt er að nota lyfið strax eftir að pakking hefur verið rofin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Leiðbeiningar um geymslu við stofuhita er að finna í kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Litlaus hettuglös (úr gleri af gerð II) með brómóbútýlgúmmítappa og innsiglið með smelluloki úr áli og plasti.

Pakking með 1 hettuglasi með 50 ml, 100 ml eða 200 ml af lausn.

Pakking með 3 hettuglösum með 100 ml eða 200 ml af lausn.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið þarf að ná stofu- eða líkamshita fyrir notkun.

Lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul. Ekki skal nota lausnir sem eru skýjaðar eða með botnfalli.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Þýskaland
Sími: (49) 6103 801 0
Bréfasími: (49) 6103 801 150
Netfang: mail@biotest.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/26/055/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. ágúst 2026