

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xembify 200 mg/ml roztwór do wstrzykiwań podskórnych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 200 mg

(czystość: co najmniej 98% stanowi immunoglobulina typu G (IgG))

Każda fiolka po 5 ml zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 10 ml zawiera: 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 20 ml zawiera: 4 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 50 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG1..... 62%

IgG2..... 30%

IgG3..... 4,3%

IgG4..... 3,2%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 160 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzono z osocza dawców krwi.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań podskórnych.

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny, białozółty lub jasnobrązowy.

Przybliżona osmolalność produktu leczniczego wynosi od 280 do 404 mOsmol/kg i pH od 4,1 do 4,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0–18 lat):

- Pierwotnych niedoborów odporności (ang. *primary immunodeficiency*, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4);
- Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), u których profilaktyczna antybiotykoterapia nie powiodła się lub jest przeciwwskazana;

- Hipogammaglobulinemii i nawracających zakażeniach bakteryjnych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM);
- Hipogammaglobulinemii u pacjentów przed allogenicznym przeszczepieniem i po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania.

Leczenie substytucyjne

Produkt należy podawać drogą podskórną.

W leczeniu substytucyjnym dawka może wymagać indywidualnego dostosowania dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. Poniższe schematy dawkowania przedstawiono jako wytyczne.

Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczanego przed kolejną infuzją) na poziomie co najmniej 5–6 g/l i mieć na celu osiągnięcie stężenia IgG w surowicy mieszczącego się w zakresie wartości prawidłowych dla osób w danym wieku. Może być konieczne podanie dawki nasycającej wynoszącej co najmniej od 0,2 do 0,5 g/kg (od 1 do 2,5 ml/kg) masy ciała (mc.). Podanie może wymagać rozłożenia na kilka dni, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej od 0,1 do 0,15 g/kg mc.

Po osiągnięciu stężeń IgG w stanie stacjonarnym dawki podtrzymujące podaje się w powtarzanych odstępach czasu (około raz w tygodniu), aby osiągnąć skumulowaną dawkę miesięczną rzędu 0,4–0,8 g/kg mc. Każda pojedyncza dawka może wymagać wstrzyknięcia w różne miejsca anatomiczne.

Stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Aby zmniejszyć częstość występowania zakażeń, może być konieczne zwiększenie dawki i dążenie do większego stężenia minimalnego.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ dawkę ustala się na podstawie masy ciała i dostosowuje do wyniku klinicznego w wyżej wymienionych stanach, uważa się, że dawka u osób w podeszłym wieku nie różni się od dawki u pacjentów w wieku od 18 do 65 lat.

W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Xembify oceniono u 5 pacjentów z zespołami pierwotnych niedoborów odporności (PID) w wieku >65 lat i nie było konieczne specjalne dostosowanie dawki w celu osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0–18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie dla każdego wskazania ustala się na podstawie masy ciała i jest dostosowywane do wyniku klinicznego we wskazaniach do leczenia substytucyjnego.

Stosowanie produktu leczniczego Xembify oceniono u 43 uczestników z populacji dzieci i młodzieży z PID w wieku od 2 do 16 lat (włącznie), w tym u 28 pacjentów w wieku 12 lat lub młodszych. Do

osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy nie były konieczne szczególne wymagania dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podskórnego.

Podawanie leku w infuzji podskórnej w ramach leczenia domowego musi rozpocząć i monitorować wykwalifikowany pracownik ochrony zdrowia mający doświadczenie w prowadzeniu pacjentów leczonych w domu. Można stosować pompy infuzyjne odpowiednie do podskórnego podawania immunoglobulin. Pacjent lub opiekun musi zostać przeszkolony w zakresie stosowania pompy infuzyjnej, metod podawania infuzji, prowadzenia dzienniczka leczenia, rozpoznawania ciężkich działań niepożądanych i środków, jakie należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.

Produkt leczniczy Xembify można podawać w miejsca, takie jak brzuch, udo, ramię i boczna część biodra. Zalecana początkowa szybkość infuzji zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta. Dostosowanie szybkości i objętości infuzji w odniesieniu do danego miejsca podania zależy od tolerancji pacjenta.

Zaleca się stosowanie początkowej szybkości podawania wynoszącej 10 ml/godz./miejsce infuzji. W przypadku dobrej tolerancji (patrz punkt 4.4) szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10-minutowych do maksymalnie 20 ml/godz./miejsce infuzji u dzieci i młodzieży oraz do maksymalnie 25 ml/godz./miejsce infuzji w przypadku pacjentów dorosłych podczas pierwszych dwóch infuzji.

W przypadku dobrej tolerancji (patrz punkt 4.4) dwóch infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać do 35 ml/godz./miejsce.

Można używać więcej niż jednej pompy infuzyjnej jednocześnie. Objętość produktu podanego w określonym miejscu jest różna. U niemowląt i dzieci miejsca infuzji można zmieniać co 5–15 ml. U dorosłych dawki powyżej 30 ml można podzielić zgodnie z preferencjami pacjenta. Nie ma ograniczeń co do liczby miejsc podania. Miejsca podania powinny być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm. Miejsca podania należy zmieniać i unikać wystających kości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4). Produktu leczniczego Xembify nie wolno podawać donaczyniowo ani domięśniowo.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna lub ciężka reakcja ogólnoustrojowa na podanie ludzkiej immunoglobuliny.

Pacjenci z niedoborem IgA z przeciwciałami przeciwko IgA i nadwrażliwością na leczenie immunoglobuliną ludzką w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Jeśli produkt leczniczy Xembify zostanie przypadkowo podany do naczynia krwionośnego, u pacjenta może wystąpić wstrząs.

Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. Przez cały czas infuzji pacjentów należy ściśle monitorować i uważnie obserwować w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów.

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy, lub w rzadkich przypadkach po zmianie produktu immunoglobuliny ludzkiej normalnej bądź po dłuższej przerwie od czasu ostatniej infuzji.

Możliwych powikłań można często uniknąć:

- na początku wstrzykując produkt leczniczy powoli (nie przekraczając szybkości 25 ml/godz./miejsce);
- ściśle monitorując pacjentów przez cały czas infuzji w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów. W szczególności pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali immunoglobuliny ludzkiej normalnej, którzy zmienili jeden produkt immunoglobuliny na inny lub w przypadku dłuższego odstępu czasu od poprzedniej infuzji, należy monitorować podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po pierwszej infuzji w celu wykrycia oznak potencjalnych działań niepożądanych.

Wszystkich pozostałych pacjentów należy obserwować przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu leczniczego.

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego lub przerwać infuzję. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i nasilenia działania niepożądanego. Reakcje alergiczne lub anafilaktyczne wymagają natychmiastowego przerwania infuzji.

W przypadku wstrząsu należy wdrożyć postępowanie zgodne ze standardami medycznymi dotyczącymi leczenia wstrząsu.

Nadwrażliwość

Prawdziwe reakcje alergiczne występują rzadko. W szczególności mogą występować u pacjentów z przeciwciałami anti-IgA, których należy leczyć ze szczególną ostrożnością. Pacjenci z przeciwciałami anti-IgA, u których leczenie podawanymi podskórnymi produktami IgG pozostaje jedyną opcją, powinni być leczeni produktem leczniczym Xembify wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarską.

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywołać spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy tolerowali wcześniejsze leczenie immunoglobuliną ludzką normalną.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin związane było występowanie tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zator tętnicy płucnej. Przed zastosowaniem immunoglobulin pacjentów należy odpowiednio nawodnić. Należy zachować ostrożność u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak stosowanie estrogenów, podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz w wywiadzie choroba naczyniowa lub epizody zakrzepowe, pacjenci z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami zakrzepowymi, pacjenci długotrwale unieruchomieni, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami, które zwiększają lepkość krwi).

Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym duszności, bólu i obrzęku kończyny, ogniskowych deficytach neurologicznych i bólu w klatce piersiowej, oraz zalecić natychmiastowy kontakt z lekarzem po wystąpieniu objawów.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. *aseptic meningitis syndrome*, AMS)

W związku z leczeniem podawaną podskórnie immunoglobuliną zgłaszano występowanie zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; objawy zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do 2 dni po leczeniu. AMS może występować częściej u kobiet niż u mężczyzn. AMS charakteryzuje się następującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi: silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty. U pacjentów wykazujących podmiotowe i przedmiotowe objawy AMS należy przeprowadzić dokładne badanie neurologiczne, w tym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie leczenia immunoglobulinami może spowodować remisję AMS w ciągu kilku dni, bez następstw.

Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach AMS. AMS może występować częściej w przypadku stosowania dużych dawek i (lub) dużej szybkości infuzji.

Zaburzenia czynności nerek/niewydolność nerek

Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych dotyczące nerek zgłaszano u pacjentów otrzymujących immunoglobuliny, zwłaszcza produkty zawierające sacharozę (produkt leczniczy Xembify nie zawiera sacharozy). Należą do nich ostra niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, nefropatia kanalików proksymalnych i nerczyca osmotyczna. Czynniki zwiększające ryzyko powikłań nerkowych obejmują między innymi istniejącą wcześniej niewydolność nerek, cukrzycę, hipowolemię, jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat, posocznicę, nadmierną lepkość i paraproteinemię.

Należy również monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w szczególności pacjentów z istniejącą wcześniej niewydolnością nerek lub obarczonych ryzykiem ostrej niewydolności nerek.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po infuzji immunoglobuliny, przejściowy wzrost różnych biernie przeniesionych przeciwciał do krwi pacjenta może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych.

Bierne przenoszenie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, m.in. A, B, D, może zakłócać działanie niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. *direct antiglobulin test*, DAT) (odczynu Coombsa). W przypadku dużych dawek lub grup krwi innych niż O może wystąpić hemoliza, dlatego zaleca się monitorowanie.

Czynniki zakaźne

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Pomimo tego w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub nowo pojawiających się wirusów i innych czynników chorobotwórczych.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), oraz bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (ang. *hepatitis A virus*, HAV). Podejmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość w odniesieniu do wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Istnieje jednak doświadczenia kliniczne, z którego wynika, że produkty immunoglobulin nie przenoszą wirusa zapalenia wątroby typu A ani parwowirusa B19. Ponadto przyjmuje się, że obecność przeciwciał w leku ma istotny udział w ochronie przeciwko tym wirusom.

Zdecydowanie zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi produkt leczniczy Xembify, zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu umożliwienia ustalenia w przyszłości, jaką serię produktu otrzymał pacjent.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podawanie immunoglobulin może osłabić skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takich jak szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej, w okresie od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu tego produktu leczniczego należy zachować odstęp 3 miesięcy przed szczepieniem szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane wirusy. W przypadku odry osłabienie działania szczepionki może utrzymywać się do 1 roku.

U pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciw odrze należy zatem oznaczać miano przeciwciał.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych oraz młodzieży i dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

Wymienione interakcje dotyczą pacjentów w podeszłym wieku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w badaniach klinicznych z grupą kontrolną, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jego stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Wykazano, że immunoglobuliny w produktach leczniczych przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru ciąży. Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy się spodziewać szkodliwego wpływu na przebieg ciąży ani na płód i noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i mogą przyczyniać się do ochrony noworodka przed czynnikami chorobotwórczymi wnikającymi przez śluzówkę.

Płodność

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xembify wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, m.in. przez występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią działania niepożądane, powinni poczekać do ustąpienia objawów przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból pleców.

W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w pojedynczych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet jeśli pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu.

Często mogą występować reakcje miejscowe w miejscu infuzji, takie jak: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, zwiększenie ciepłoty w miejscu podania, świąd, zasinienie i wysypka.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xembify podawanego podskórnie oceniano w dwóch prospektywnych, wielośrodkowych badaniach klinicznych fazy III, prowadzonych metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej, w których udział wzięło 110 uczestników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 2 do 72 lat z pierwotnym niedoborem odporności (PID) wcześniej leczonych IVIg/SCIg. Czterdzieści dziewięć (49) osób uczestniczyło w badaniu prowadzonym w Ameryce Północnej, a 61 osób — w badaniu prowadzonym w Europie.

W obu badaniach klinicznych ośmiu pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego Xembify z powodu działań niepożądanych; wszystkie działania miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem niewydolności zastawki aortalnej spowodowanej wadą wrodzoną.

Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz zalecane terminy).

Częstość występowania oceniono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (żadne z nich nie miało ciężkiego nasilenia).

Częstość występowania działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*, ADR) po zastosowaniu produktu leczniczego Xembify obserwowanych u co najmniej 1% pacjentów i częstość występowania na infuzję w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość na pacjenta ^a (N = 110 pacjentów)	Częstość na infuzję ^b (N = 4098 infuzji)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieżyt nosa	3 (2,7%) często	4 (0,0010) niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	4 (3,6%) często	4 (0,0010) niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość na pacjenta^a (N = 110 pacjentów)	Częstość na infuzję^b (N = 4098 infuzji)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	3 (2,7%) często	3 (0,0007) rzadko
	Nudności	2 (1,8%) często	2 (0,0005) rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowa	2 (1,8%) często	2 (0,0005) rzadko
	Świąd	2 (1,8%) często	2 (0,0005) rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	3 (2,7%) często	3 (0,0007) rzadko
	Ból pleców	3 (2,7%) często	3 (0,0007) rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu infuzji	35 (31,8%) bardzo często	125 (0,0305) często
	Gorączka	2 (1,8%) często	4 (0,0010) niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi	2 (1,8%) często	2 (0,0005) rzadko

^a Częstość na pacjenta obliczono na podstawie liczby uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane z wyłączeniem zakażeń, w przypadku których istniała co najmniej możliwość związku przyczynowego z produktem leczniczym Xembify, podzielonej przez całkowitą liczbę uczestników.

^b Częstość na infuzję obliczono na podstawie liczby infuzji związanych z działaniami niepożądanymi z wyłączeniem zakażeń, w przypadku których istniała co najmniej możliwość związku przyczynowego z produktem leczniczym Xembify, podzielonej przez całkowitą liczbę infuzji.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Xembify do obrotu zidentyfikowano i zgłaszano następujące działania niepożądane: reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i obrzęk, duszność, zmęczenie, ból, nudności i ból głowy. Wiarygodne oszacowanie częstości występowania tych działań nie zawsze jest możliwe.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Konsekwencje przedawkowania nie są znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny ludzkie normalne do podawania pozanaczyniowego, kod ATC: J06BA01

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Xembify zawiera szerokie spektrum opsonizujących i neutralizujących przeciwciał IgG (immunoglobulin G) przeciwko czynnikom bakteryjnym, wirusowym, pasożytniczym i mykoplazmom oraz wytwarzanym przez nie toksynom. Rola tych przeciwciał i mechanizm działania produktu leczniczego Xembify nie są w pełni poznane.

Działanie farmakodynamiczne

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej populacji.

Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza, w której skład wchodzi nie mniej niż 1000 donacji. Cechuje się ona rozkładem podklas immunoglobulin G ściśle proporcjonalnym do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenie immunoglobuliny G do prawidłowego zakresu.

Skuteczność kliniczna w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (PID)

W badaniu prowadzonym w Europie łącznie 61 pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności w wieku od 2 do 69 lat otrzymywało produkt leczniczy Xembify przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka podawana co tydzień wynosiła 125,5 mg/kg mc. W ten sposób w okresie leczenia osiągnięto utrzymujące się minimalne stężenia IgG ze średnim stężeniem wynoszącym 947,64 mg/dl. U uczestników wykonano łącznie 3045 cotygodniowych infuzji produktu leczniczego Xembify. Roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń bakteryjnych (ang. *serious bacterial infections*, SBI) wynosił 0,017 na pacjentorok (górna granica jednostronnego 99% przedziału ufności: 0,036), co odpowiadało jednemu pacjentowi z zapaleniem płuc leczonym w warunkach ambulatoryjnych doustnymi antybiotykami, które ustąpiło w ciągu 4 dni.

W badaniu prowadzonym w Ameryce Północnej łącznie 49 pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności w wieku od 2 do 72 lat otrzymywało produkt leczniczy Xembify przez okres do 24 tygodni. Średnia dawka podawana co tydzień wynosiła 178,9 mg/kg mc. W ten sposób w okresie leczenia osiągnięto utrzymujące się minimalne stężenia IgG ze średnim stężeniem wynoszącym 1244,84 mg/dl. U uczestników wykonano łącznie 1053 cotygodniowe infuzje produktu leczniczego Xembify. Roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń bakteryjnych (SBI) w okresie leczenia produktem leczniczym Xembify wynosił 0,049 na pacjentorok (górna granica jednostronnego 99% przedziału ufności: 0,110), co odpowiadało jednemu pacjentowi z posocznicą spowodowaną ugryzieniem przez kota.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xembify wykazano w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Xembify oceniano u 28 dzieci z zespołami pierwotnego niedoboru odporności (PID) w wieku od 2 do 12 lat (włącznie) oraz u 15 dzieci i młodzieży w wieku od powyżej 12 lat do poniżej 17 lat. Nie stwierdzono różnic w profilach farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w porównaniu z dorosłymi uczestnikami. Do osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy nie były konieczne szczególne wymagania dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży. Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakodynamicznych między dorosłymi uczestnikami badań a populacją dzieci i młodzieży z PID.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xembify we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z pierwotnym niedoborem odporności w przypadku wcześniaków i (lub) noworodków urodzonych o czasie (0–27 dni) oraz niemowląt i małych dzieci (od 28 dni do 23 miesięcy) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.).

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami z PID w wieku >65 lat a pacjentami z PID w wieku od 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Xembify oceniono u 5 pacjentów z PID w wieku >65 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego Xembify maksymalne stężenia w surowicy są osiągane po około trzech dniach.

Dystrybucja

Cotygodniowe podawanie leku

W prowadzonym w Europie badaniu klinicznym oceniającym stosowanie produktu leczniczego Xembify (n = 61) pacjenci osiągnęli utrzymujące się minimalne stężenia IgG (mediana 909,10 mg/dl) w okresie 52 tygodni, gdy otrzymywali tygodniowe dawki na poziomie 113,0 mg/kg mc. (mediana). Dane z badania klinicznego dotyczącego produktu leczniczego Xembify wykazują, że minimalne stężenia IgG w surowicy można utrzymać przy dawkach od 400 mg do 848 mg/kg mc./4 tygodnie.

Podsumowanie minimalnych stężeń całkowitych IgG w stanie stacjonarnym podczas fazy poprzedniego schematu dawkowania i fazy podawania podskórnego (SC) (populacja IgG)

	Minimalne stężenie podczas fazy poprzedniego schematu (mg/dl)	Minimalne stężenie podczas fazy SC (mg/dl)	
Parametr statystyczny	Średnie stężenie minimalne ^a	Średnie stężenie minimalne ^b	Stosunek stężeń minimalnych SC/poprzedni schemat
n	59	59	59
średnia ±SD	891,37 ±165,943	947,64 ±150,262	1,078 ±0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
mediana	874,00	909,10	1,050
min., maks.	516,5; 1255,0	629,2; 1340,8	0,83; 1,54
średnia geometryczna	875,96	936,48	1,069

^a Średnie stężenia minimalne w fazie poprzedniego schematu obliczono jako średnią ze stężeń minimalnych, gdy pacjenci otrzymywali IgG w ramach poprzedniego schematu leczenia substytucyjnego komercyjnym produktem leczniczym.

^b Średnie stężenie minimalne w fazie podawania podskórnego (SC) (podczas stosowania produktu leczniczego Xembify) obliczono jako średnią ze stężeń minimalnych podczas wizyt SC nr 17, SC nr 18, SC nr 20, SC nr 24, SC nr 28, SC nr 32, SC nr 36, SC nr 40, SC nr 44, SC nr 48, SC nr 52 i SC nr 53.

Farmakokinetykę produktu leczniczego Xembify oceniano w badaniu klinicznym III fazy dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u 27 dorosłych pacjentów z PID. Wyniki dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametry farmakokinetyczne całkowitych IgG w surowicy w przypadku produktu leczniczego Xembify (populacja PK)

Dane statystyczne	Parametry farmakokinetyczne		
	AUC _{0-7 dni} (h·mg/dl)	C _{max} (mg/dl)	T _{max} (h)
n	27	27	27
średnia (SD)	177 445,7 (31 081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8

Dane statystyczne	Parametry farmakokinetyczne		
	AUC _{0-7 dni} (h·mg/dl)	C _{max} (mg/dl)	T _{max} (h)
mediana	172 369,0	1080,0	68,80
min., maks.	132 728; 250 410	828; 1610	0,0; 166,8
średnia geometryczna	175 002,1	1112,2	
90% CI dla średniej geometrycznej	165 652,5; 184 879,5	1055,1; 1172,4	

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV = współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*); SD = odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Podawanie leku raz w tygodniu, co dwa tygodnie lub częściej (2–7 razy w tygodniu)

Charakterystykę farmakokinetyki (PK) produktu leczniczego Xembify podawanego co dwa tygodnie lub częściej określono z wykorzystaniem modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej. Dane dotyczące stężenia IgG w surowicy obejmowały 1841 próbek od 95 indywidualnych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych z PID. Na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki przewidywano, że w porównaniu z dawkowaniem raz w tygodniu podawanie produktu leczniczego Xembify co dwa tygodnie w dawce dwukrotnie większej od dawki tygodniowej skutkuje osiągnięciem ekspozycji na IgG na cały 2-tygodniowy przedział czasu. Ponadto modelowanie i symulacja PK przewidywały, że dla tej samej całkowitej dawki tygodniowej produktu leczniczego Xembify wykonywanie infuzji 2–7 razy w tygodniu (częste dawkowanie) powoduje również osiągnięciem ekspozycji na IgG na cały okres leczenia.

Eliminacja

IgG i kompleksy IgG ulegają rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Dzieci i młodzież

Nie ma teoretycznych ani obserwowanych różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami organizmu człowieka. Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna (E 640)
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu fiolki zaleca się natychmiastowe użycie roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
 - Produkt leczniczy Xembify można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25°C przez maksymalnie 6 miesięcy przed upływem terminu ważności.
 - W dniu wyjęcia produktu z lodówki w przeznaczonym do tego celu miejscu na pudełku („data usunięcia”) należy wpisać datę za 6 miesięcy od dnia wyjęcia z lodówki albo termin ważności nadrukowany na klapce pudełka, zależnie od tego, który termin nastąpi wcześniej.
 - W przypadku przechowywania w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać produktu leczniczego w lodówce. Produkt leczniczy należy użyć przed „datą usunięcia” lub usunąć.
- Nie zamrażać.
- Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Podawać jak najszybciej po przeniesieniu produktu leczniczego Xembify z fiolki do strzykawki.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5, 10, 20 lub 50 ml roztworu w przezroczystej szklanej fiolce z korkiem z gumy chlorobutyłowej, aluminiową osłonką, plastikowym wieczkiem i opaską termokurczliwą, które gwarantują nienaruszalność opakowania.

Wielkość opakowania – 1 fiolka:

1 g/5 ml
2 g/10 ml
4 g/20 ml
10 g/50 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Każde pudełko kartonowe zawiera 1 fiolkę produktu leczniczego Xembify i 1 ulotkę dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt leczniczy należy doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała (20°C do 37°C).

Nie wstrząsać.

Przed podaniem produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo. Nie należy używać roztworów przebarwionych, mętnych lub zawierających osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia

Wyłącznie do podawania w infuzji podskórnej.

Przed użyciem należy odczekać, aż produkt leczniczy osiągnie temperaturę pokojową lub temperaturę ciała (20°C do 37°C).

Nie wstrząsać.

Należy postępować zgodnie z poniższymi krokami i stosować technikę aseptyczną podczas podawania produktu leczniczego Xembify.

1. Sprawdzić fiolki: sprawdzić przejrzystość i barwę roztworu oraz termin ważności.

2. Przygotować się do infuzji:

Zgromadzić materiały: fiolkę (fiolki) produktu leczniczego Xembify, materiały pomocnicze, pojemnik na ostre przedmioty, dzienniczek leczenia pacjenta/dziennik infuzji oraz pompę infuzyjną.

Przygotować czyste miejsce do pracy.

Umyć ręce.

3. Zdjąć aluminiową osłonkę z fiolki, aby odsłonić środkową część korka.

4. Przetrzeć korek alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

5. Używając jałowej strzykawki i igły, przygotować się do pobrania produktu leczniczego Xembify, wstrzykując najpierw do fiolki powietrze w objętości odpowiadającej objętości produktu leczniczego Xembify, która ma zostać pobrana. Następnie pobrać żadaną objętość produktu leczniczego Xembify. Jeśli do uzyskania pożądanej dawki potrzebnych jest więcej fiolek, należy ten krok powtórzyć (ryc. 1).



Rysunek 1

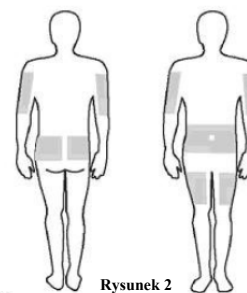
6. Użyć produkt leczniczy Xembify możliwie jak najszybciej, aby uniknąć potencjalnego powstania cząstek w wyniku stosowania silikonizowanych strzykawek.

7. Postępować zgodnie z instrukcją producenta dotyczącą przygotowania pompy i drenu do podawania infuzji. Wypełniając dren/igłę produktem leczniczym Xembify, należy dopilnować, aby dren został całkowicie napełniony, i upewnić się, że w drenie lub igle nie pozostało powietrze.

8. Wybrać liczbę i lokalizację miejsc wstrzyknięć. Miejsce podania należy za każdym razem zmieniać (ryc. 2).

Wykonać infuzję produktu leczniczego Xembify w brzuch, udo, ramię, boki, plecy i (lub) boczną część biodra.

Unikać okolic, w których znajdują się kości, blizny, obszary zmienione zapalnie, powierzchowne zakażenia lub naczynia krwionośne.



Rysunek 2

9. Oczyszczyć miejsce (miejsca) wstrzyknięcia środkiem antyseptycznym, wykonując ruchy okrężne od środka na zewnątrz. Miejsca podania powinny być czyste, suche i oddalone od siebie o co najmniej 5 cm (ryc. 3).



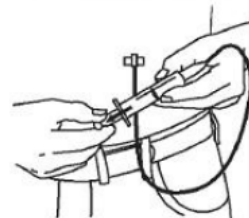
Rysunek 3

10. Chwycić skórę dwoma palcami (ująć w palce co najmniej 2,5 cm skóry) i wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni w tkankę podskórną (ryc. 4).



Rysunek 4

11. Po wkłuciu każdej igły należy sprawdzić, czy przypadkowo nie doszło do nakłucia naczynia krwionośnego. Podłączyć jałową strzykawkę do końca napełnionego drenu do podawania infuzji, odciągnąć tłok, a jeśli widać krew, wyjąć i wyrzucić igłę oraz dren (ryc. 5).



Rysunek 5

12. Powtórzyć kroki napełniania i wprowadzania igły, używając nowej igły, drenu do podawania infuzji i nowego miejsca infuzji. Zabezpieczyć igłę w miejscu, nakładając jałową gazę lub przezroczysty opatrunek na miejsce podania.
13. W przypadku pierwszych dwóch infuzji początkowa szybkość podawania wynosi 10 ml na godzinę na miejsce podania. W przypadku dobrej tolerancji i braku działań niepożądanych (patrz punkt 4.4) szybkość podawania można zwiększać co 10 minut do maksymalnie 20 ml na godzinę na miejsce podania u dzieci i młodzieży oraz 25 ml na godzinę na miejsce podania u dorosłych. Jeśli dwie pierwsze infuzje są dobrze tolerowane, szybkość podawania można stopniowo zwiększać do 35 ml na godzinę na miejsca podania.

Należy upewnić się, że miejsca podania infuzji są oddalone od siebie o co najmniej 5 cm, bez względu na wiek pacjenta. Liczba miejsc podania zależy od uznania lekarza. U dorosłych dawki powyżej 30 ml można podzielić zgodnie z preferencjami pacjenta. Nie ma ograniczeń co do liczby miejsc podania infuzji.

Dzieci będą wymagać mniejszej objętości całkowitej dla określonej dawki produktu leczniczego Xembify (mg/kg masy ciała) niż dorośli. Lekarz może wybrać mniejszą objętość leku na miejsce podania u dziecka i (lub) mniejszą liczbę miejsc podania, aby osiągnąć docelową dawkę całkowitą, w zależności od potrzeb dziecka.

W celu uzyskania pożądanej liczby miejsc podania, całkowita objętość dawki produktu leczniczego Xembify jest dzielona przez żadaną objętość (ml/miejsce).

14. Zapisać informacje dotyczące infuzji (np. numer serii, termin ważności, dawkę, datę, godzinę, lokalizację miejsca (miejsc) podania, działania niepożądane) w dzienniczku leczenia pacjenta lub dzienniku infuzji.
15. Usunąć igłę (igły) i dren (dreny) do podawania infuzji do odpowiedniego pojemnika. Postępować zgodnie z instrukcją producenta dotyczącą przechowywania pompy infuzyjnej.
16. Wyrzucić częściowo wykorzystaną fiolkę (zużyte fiolki).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instituto Grifols, S.A.
c/Can Guasch, 2
08150 Parets del Valles
Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, www.urpl.gov.pl.