

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Privigen 100 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Normaal humaan immunoglobuline (IVIg) *

1 ml bevat:

Normaal humaan immunoglobuline 100 mg
(zuiverheid van ten minste 98% IgG)

Elke injectieflacon met 25 ml oplossing bevat: 2,5 g normaal humaan immunoglobuline

Elke injectieflacon met 50 ml oplossing bevat: 5 g normaal humaan immunoglobuline

Elke injectieflacon met 100 ml oplossing bevat: 10 g normaal humaan immunoglobuline

Elke injectieflacon met 200 ml oplossing bevat: 20 g normaal humaan immunoglobuline

Elke injectieflacon met 400 ml oplossing bevat: 40 g normaal humaan immunoglobuline

Verdeling van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26 %

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

Het maximale gehalte aan IgA bedraagt 25 microgram/ml.

* Geproduceerd uit humaan donorplasma.

Hulpstof met bekend effect:

Privigen bevat ongeveer 250 mmol/l (spreidingsbreedte: 210 tot 290) L-proline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing is helder of licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel.

Privigen is isotonisch, met een osmolaliteit van ongeveer 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, en kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntie syndromen (PID) met verminderde antilichaamproductie (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiëntie (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, falen van een behandeling met antibiotica en bewezen falen van specifieke antilichamen (PSAF)* of een IgG serumspiegel <4 g/l.

* PSAF = het falen van een stijging met factor 2 of meer van de concentratie van IgG-antilichamen na toediening van vaccins met het pneumokokkenpolysaccharide en met het polypeptide-antigen.

Immunomodulatie bij volwassenen, en kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:

- Primaire immuuntrombocytopenie (ITP) bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of voorafgaand aan een chirurgische ingreep ter correctie van het gehalte aan bloedplaatjes.
- Syndroom van Guillain-Barré.
- Ziekte van Kawasaki.
- Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Er is slechts beperkte ervaring opgedaan met gebruik van intraveneuze immunoglobulinen bij kinderen met CIDP.
- Multifocale motore neuropathie (MMN)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vervangingstherapie moet worden ingezet en gecontroleerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immuundeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Bij vervangingstherapie kan het nodig zijn de dosering per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische respons. De volgende doseringsschema's worden als richtlijn gegeven.

Vervangingstherapie bij het primair immunodeficiëntiesyndroom (PID)

Bij het doseringsschema moet een IgG dalconcentratie (gemeten vóór de volgende infusie) worden bereikt van ten minste 5 tot 6 g/l. Vanaf het begin van de therapie duurt het 3 tot 6 maanden voordat een evenwicht ontstaat.

De aanbevolen startdosis bedraagt eenmaal 0,4 tot 0,8 g/kg lichaamsgewicht (LG), gevolgd door ten minste 0,2 g/kg LG elke 3 tot 4 weken.

De vereiste dosis voor een dalconcentratie van 5 tot 6 g/l ligt in de orde van 0,2 tot 0,8 g/kg LG/maand. Het doseringsinterval na het bereiken van de evenwichtswaarde (steady state) varieert van 3 tot 4 weken.

Dalconcentraties moeten gemeten en geëvalueerd worden in samenhang met de klinische respons van de patiënt. Afhankelijk van de klinische respons (bijv. infectiefrequentie), kan een wijziging van de dosis en/of het doseringsinterval worden overwogen om een hogere dalconcentratie te verkrijgen.

Secundaire immunodeficiëntie (zoals gedefinieerd in 4.1)

De aanbevolen dosering bedraagt 0,2 tot 0,4 g/kg elke drie tot vier weken.

De dalwaarden van het IgG moeten worden gemeten en beoordeeld samen met de incidentie van infecties. De dosering moet zo nodig worden aangepast om een optimale bescherming tegen infecties te bereiken. Een verhoging kan nodig zijn bij patiënten met een aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt geen tekenen van infecties meer vertoont.

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP)

Er zijn twee behandelingsschema's mogelijk:

- 0,8 tot 1g/kg LG op dag 1; deze dosis kan binnen 3 dagen één keer worden herhaald
- 0,4 g/kg LG dagelijks gedurende 2 tot 5 dagen.

De behandeling kan worden herhaald indien er een terugval optreedt.

Guillain-Barré syndroom

0,4 g/kg LG/dag gedurende 5 dagen.

Ziekte van Kawasaki

1,6 tot 2,0 g/kg LG moet worden toegediend in doses verdeeld over 2 tot 5 dagen of 2,0 g/kg LG als een eenmalige dosis.

Patiënten moeten tegelijkertijd worden behandeld met acetylsalicylzuur.

*Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)**

De aanbevolen startdosis bedraagt 2 g/kg LG verdeeld over 2 tot 5 opeenvolgende dagen, gevolgd door onderhoudsdoses van 1 g/kg LG verdeeld over 1 tot 2 opeenvolgende dagen elke 3 weken.

Multifocale motore neuropathie (MMN)

Startdosering: 2 g/kg gedurende 2-5 opeenvolgende dagen.

Onderhoudsdosering: 1 g/kg elke 2 tot 4 weken of 2 g/kg elke 4 tot 8 weken.

Na elke cyclus moet het effect van de behandeling geëvalueerd worden. Als de behandeling na 6 maanden onvoldoende resultaat oplevert, moet deze worden stopgezet.

Als de behandeling werkzaam is, moet de arts aan de hand van de respons van de patiënt bepalen of een langdurige behandeling geïndiceerd is. Mogelijk moeten de dosis en de intervallen worden aangepast op basis van het individuele ziekteverloop.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Vervangingstherapie		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID)	begin dosis: 0,4 - 0,8 g/kg LG	elke 3 tot 4 weken, om IgG dalconcentraties te bereiken van ten minste 5 - 6 g/l
Secundaire immunodeficiëntie (zoals gedefinieerd in 4.1)	onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg LG	
	0,2 - 0,4 g/kg LG	elke 3 tot 4 weken
Immunomodulatie		
Primaire immuuntrombocytopenie (ITP)	0,8 - 1 g/kg LG	op dag 1, mogelijk éénmaal herhaald binnen 3 dagen
	of 0,4 g/kg LG/dag	gedurende 2 tot 5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg LG/dag	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	1,6 - 2 g/kg LG	in doses verdeeld over 2 tot 5 dagen samen met acetylsalicylzuur
	of 2 g/kg LG	in één dosis samen met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)*	startdosis: 2 g/kg LG	in doses verdeeld over 2-5 dagen
	onderhoudsdosis: 1 g/kg LG	elke 3 weken, in doses verdeeld over 1-2 dagen
Multifocale motore neuropathie (MMN)	startdosis: 2 g/kg LG	gedurende 2 tot 5 opeenvolgende dagen
	onderhoudsdosis: 1 g/kg LG	elke 2 tot 4 weken
	of 2 g/kg LG	of elke 4 tot 8 weken gedurende 2 tot 5 dagen

*De dosis is gebaseerd op de dosis die is gebruikt in de klinische studies die zijn uitgevoerd met Privigen. De duur van de behandeling na 25 weken moet worden bepaald door de arts op basis van hoe de patiënt op de behandeling reageert en van hoe de patiënt op de lange termijn op de onderhoudsbehandeling reageert. De dosering en het doseringsinterval moeten mogelijk worden aangepast overeenkomstig het individuele verloop van de ziekte.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen, omdat de dosering voor iedere indicatie wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan het klinische resultaat bij de bovenvermelde aandoeningen.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Privigen moet intraveneus worden geïnfundeed met een aanvankelijke infusiesnelheid van 0,3 ml/kg LG/uur gedurende ongeveer 30 minuten.

Als dit goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4) kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot maximaal 4,8 ml/kg LG/uur.

Bij PID-patiënten die de infusiesnelheid 4,8 ml/kg LG/uur goed hebben verdragen, kan de snelheid geleidelijk verder worden opgevoerd tot maximaal 7,2 ml/kg LG/uur.

Als Privigen vóór infusie moet worden verdund, kan het worden verdund met een 5% glucose-oplossing tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (5%). Zie rubriek 6.6 voor instructies.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, vooral bij patiënten met antilichamen tegen IgA. Patiënten met hyperprolinemie type I of II.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sommige ernstige bijwerkingen kunnen verband houden met de infusiesnelheid. De infusiesnelheid aanbevolen in rubriek 4.2 moet strikt worden opgevolgd. Patiënten moeten tijdens de infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke symptomen.

Sommige bijwerkingen kunnen vaker voorkomen:

- bij hoge infusiesnelheid,
- bij patiënten met hypogammaglobulinemie of agammaglobulinemie, met of zonder IgA-deficiëntie,
- bij patiënten die voor het eerst normaal humaan immunoglobuline krijgen, of in zeldzame gevallen, wanneer van normaal humaan immunoglobulineproduct wordt gewisseld of als er een lange periode is verstreken sinds de vorige infusie.

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door te verzekeren dat de patiënten:

- niet gevoelig zijn voor normaal humaan immunoglobuline door het product aanvankelijk langzaam (0,3 ml/kg LG/uur) te infunderen,
- tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke symptomen. Vooral patiënten die voor het eerst normaal humaan immunoglobuline krijgen, patiënten die zijn overgestapt op een ander IVIg product, of wanneer er een lange periode is verstreken sinds de vorige infusie moeten tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie gecontroleerd worden, om mogelijke bijwerkingen te kunnen vaststellen. Alle overige patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Wanneer een bijwerking optreedt, moet de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking.

Wanneer een shock optreedt, dient de medische standaardtherapie voor de behandeling van shock te worden toegepast.

IVIg-toediening vereist bij alle patiënten:

- adequate hydratatie vóór aanvang van de IVIg-infusie
- controle van de urineproductie hoeveelheid urine
- controle van het serum-creatininegehalte
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Voor patiënten met diabetes mellitus die verdunde Privigen nodig hebben voor een lagere concentratie, moet rekening worden gehouden met de aanwezigheid van glucose in het aanbevolen verdunningsmiddel.

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Deze kunnen optreden bij patiënten met antistoffen tegen IgA.

IVIg is niet geïndiceerd bij patiënten met selectieve IgA-deficiëntie, waarbij de IgA-deficiëntie de enige belangrijke afwijking is.

Normaal humaan immunoglobuline kan in zeldzame gevallen een daling in de bloeddruk veroorzaken met een anafylactische reactie tot gevolg, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met normaal humaan immunoglobuline goed hadden verdragen.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen antistoffen tegen bloedgroepen bevatten die als hemolysinen kunnen fungeren en die in-vivo coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline kunnen induceren. Dit kan een positieve directe antiglobulinereactie (Coombs-test) en, in zeldzame gevallen, hemolyse veroorzaken. Hemolytische anemie kan zich ontwikkelen na IVIg-therapie vanwege de verhoogde sekwestratie van RBC.

Er zijn geïsoleerde gevallen van aan hemolyse gerelateerde nierdisfunctie/nierfalen, gedissemineerde intravasculaire stolling en overlijden bekend.

De volgende risicofactoren zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van hemolyse: hoge doses die worden gegeven als één enkele toediening of verdeeld over verschillende dagen; andere bloedgroep dan O; en onderliggende inflammatoire status. Omdat dit voorval vaak is gemeld bij patiënten met een andere bloedgroep dan O die een hoge dosis krijgen voor non-PID-indicaties, wordt aanbevolen in deze gevallen extra oplettend te zijn. Hemolyse wordt zelden gemeld bij patiënten die vervangingstherapie voor PID kregen.

IVIg-gebruikers moeten worden gecontroleerd op klinische klachten en symptomen van hemolyse. Indien er tijdens of na de infusie van IVIg tekenen en/of symptomen van hemolyse optreden, dan dient door de behandelende arts overwogen te worden om de IVIg-behandeling stop te zetten (zie ook rubriek 4.8).

Aseptische-meningitissyndroom (AMS)

Er zijn meldingen van het optreden van het aseptische-meningitissyndroom in het kader van een IVIg-behandeling.

Na het stoppen van de IVIg-behandeling treedt binnen enkele dagen herstel van het AMS op, zonder gevolgen. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de IVIg-behandeling. Bij onderzoek van het cerebrospinale vocht worden vaak afwijkingen gevonden met celvermeerdering tot enkele duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk in de granulocytenreeks, en een verhoogd eiwitgehalte tot enkele honderden mg/dl.

AMS kan vaker optreden in het geval van een IVIg-behandeling met een hoge dosis (2 g/kg).

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische incidenten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair incident (zoals beroerte), longembolie en diepe veneuze trombose die bij risicopatiënten waarschijnlijk worden veroorzaakt door een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge instroom van immunoglobuline. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij patiënten met overgewicht en bij patiënten met reeds aanwezige risicofactoren voor trombotische incidenten (zoals hoge leeftijd, hoge bloeddruk, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen).

Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten met de laagste infusiesnelheid en de laagste dosis die praktisch mogelijk zijn worden toegediend.

Acuut nierfalen

Er zijn gevallen gemeld van acuut nierfalen bij patiënten die IVIg-therapie kregen. In de meeste gevallen konden risicofactoren worden aangewezen, zoals reeds aanwezige nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

Bij verminderde nierfunctie moet stopzetting van de IVIg-toediening worden overwogen.

Hoewel deze meldingen over nierdisfunctie en acuut nierfalen in verband worden gebracht met het gebruik van een groot aantal toegelaten IVIg-producten die verschillende hulpstoffen bevatten zoals sucrose, glucose en maltose, maken producten met sucrose als stabilisator een onevenredig deel uit van het totale aantal meldingen. Bij risicopatiënten dient het gebruik van IVIg-producten zonder sucrose daarom te worden overwogen. Privigen bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiefrequentie en dosis.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Niet-cardiogeen longoedeem kan in zeer zeldzame gevallen optreden na een behandeling met IVIg-producten. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige ademnood, longoedeem, hypoxemie, normale linkerventrikelfunctie en koorts. De symptomen treden doorgaans op binnen 1 tot 6 uur na de behandeling.

Volg patiënten op voor bijwerkingen van de longen. TRALI kan worden behandeld met zuurstoftherapie en adequate ademhalingsondersteuning.

Interferentie met serologische tests

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging in de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot vals-positieve resultaten in serologische tests.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocytenantigenen, bijv. A, B, D, kan interfereren met bepaalde serologische tests op antistoffen tegen rode bloedcellen vertekenen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia

Privigen is gemaakt van menselijk plasma. Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma, zijn onder meer selectie van donoren, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor infectie en opname van doeltreffende productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn tegen omhulde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) en voor de niet-omhulde virussen zoals het hepatitis A-virus (HAV) en het parvovirus B19.

Er bestaat geruststellende klinische ervaring met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer een patiënt Privigen krijgt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en het partijnummer van het product anderzijds.

Natriumgehalte

Privigen is in wezen natriumvrij.

Pediatrische patiënten

Hoewel er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar zijn, gelden naar verwachting dezelfde waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en risicofactoren voor pediatrische patiënten. Postmarketingrapporten geven aan dat bij kinderen met een indicatie voor een hoge dosering IVIg, in het bijzonder de ziekte van Kawasaki, in vergelijking met andere IVIg-indicaties bij kinderen een groter aantal meldingen van hemolytische reacties wordt gedaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rode hond, bof, en waterpokken gedurende een periode van ten minste 6 weken en maximaal 3 maanden verminderen. Na toediening van dit geneesmiddel moet een interval van drie maanden verstrijken vóór vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins plaatsvindt. Bij mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden. Daarom moet bij patiënten die een mazelenvaccin krijgen de antistoftiter worden gemeten.

Pediatrische patiënten

Hoewel er slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar zijn, wordt verwacht dat zich bij pediatrische patiënten dezelfde interacties voordoen als bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Van IVIg-producten is aangetoond dat ze de placenta passeren en dit in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap of bij de foetus of de pasgeborene. Experimentele studies van de hulpstof L-proline bij dieren toonden geen directe of indirecte toxiciteit aan die invloed hebben op de zwangerschap, de embryonale of de foetale ontwikkeling.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen bijdragen aan de bescherming van pasgeborenen tegen pathogenen die binnendringen via slijmvliezen.

Vruchtbaarheid

De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Door enkele bijwerkingen van Privigen kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden beïnvloed. Patiënten die tijdens de behandeling een of meer bijwerkingen ervaren, dienen te wachten tot deze zijn verdwenen voordat ze gaan autorijden of een machine gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er kunnen soms bijwerkingen optreden zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn in samenhang met intraveneuze toediening van humaan immunoglobuline.

In zeldzame gevallen kan normaal humaan immunoglobuline een plotselinge daling in de bloeddruk veroorzaken en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt geen overgevoeligheid toonde bij eerdere toediening.

Bij gebruik van normaal humaan immunoglobuline zijn gevallen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus – frequentie onbekend) waargenomen.

Bij immunomodulatoire behandelingen zijn bij patiënten, in het bijzonder bij die met een andere bloedgroep dan O, reversibele hemolytische reacties waargenomen. In zeldzame gevallen kan na een IVIg-behandeling met hoge doses hemolytische anemie ontstaan waarvoor een transfusie is vereist (zie rubriek 4.4).

Een verhoging van de serumcreatininespiegel en/of acuut nierfalen is waargenomen.

Zeer zelden: transfusie gerelateerde acute longbeschadiging en trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose.

Tabel met bijwerkingen

Er zijn zes klinische studies uitgevoerd met Privigen met patiënten met PID, ITP en CIPD. In de PID-hoofdstudie werden 80 patiënten opgenomen en behandeld met Privigen. Hiervan voltooiden 72 de behandeling van 12 maanden. In de PID-extensiestudie werden 55 patiënten opgenomen en behandeld met Privigen. De twee ITP-studies zijn beide met 57 patiënten uitgevoerd. De twee CIDP-studies zijn uitgevoerd met respectievelijk 28 en 207 patiënten.

De meeste waargenomen bijwerkingen in de zes klinische studies waren licht tot matig van aard.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die in de zes klinische studies zijn gerapporteerd. Ze worden weergegeven volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA (SOC), voorkeursterm (Preferred Term Level (PT)) en frequentie.

De frequenties zijn bepaald op basis van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen tijdens de postmarketingfase wordt gerangschikt in de categorie 'niet bekend'.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Aseptische meningitis	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, hemolyse (waaronder hemolytische anemie), leukopenie	Vaak
	Anisocytose (waaronder microcytose), trombocytose	Soms
	Verlaagd aantal neutrofielen	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak
	Anafylactische shock	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine, hoofdklachten en spanningshoofdpijn)	Zeer vaak
	Duizeligheid (waaronder vertigo)	Vaak
	Somnolentie, tremor	Soms
Hartaandoeningen	Palpataties, tachycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, blozen (waaronder opvliegers, hyperemie), hypotensie	Vaak
	Trombo-embolievoorvallen, vasculitis (waaronder perifere vaatziekte)	Soms
	Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	Dyspneu (waaronder borstpijn, borstklachten, pijnlijke ademhaling)	Vaak
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
	Braken, diarree, buikpijn	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoeningen (waaronder huiduitslag, jeuk urticaria, maculopapuleuze uitslag, erytheem, huidafschilfering)	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie (waaronder spierspasmen, skeletspierstijfheid, skeletspierstelselpijn)	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie, verhoogde bloedcreatinine	Soms
	Acuut nierfalen	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn (waaronder rugpijn, pijn in de ledematen, gewrichtspijn, nekpijn, pijn in het aangezicht), koorts (waaronder rillingen), griepachtige ziekte (waaronder nasofaryngitis, faryngolaryngeale pijn, blaarvorming in de orofarynx, vernauwing van de keel)	Zeer vaak
	Vermoeidheid, asthenie (waaronder spierzwakte)	Vaak
	Pijn op de plaats van injectie	Soms
Onderzoeken	Verminderde hemoglobine (waaronder verminderd aantal rode bloedcellen, verlaagd hematocriet), positieve (directe) Coombs-test, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloedlactaatdehydrogenase	Vaak

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia en aanvullende informatie over risicofactoren, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

In klinische Privigen-studies met pediatrische patiënten werd geen verschil waargenomen in de frequentie, de aard en de ernst van bijwerkingen ten opzichte van volwassen patiënten. Postmarketingrapporten geven aan dat het percentage gemelde hemolysegevallen in verhouding tot het totale aantal gemelde gevallen van bijwerkingen, bij kinderen relatief iets hoger ligt dan bij volwassenen. Raadpleeg rubriek 4.4 voor informatie over risicofactoren en aanbevelingen voor controles.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Nederland:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij risicopatiënten, waaronder oudere patiënten of patiënten met verminderde hart- of nierfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immuunglobulinen, normaal humaan, voor intravasculaire toediening, ATC-code: J06BA02.

Normaal humaan immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen infectieuze agentia.

Normaal humaan immuunglobuline bevat de IgG-antilichamen aanwezig in de normale populatie. Het wordt meestal vervaardigd uit gepoold plasma van niet minder dan 1000 donoren. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma. Adequate doses van dit geneesmiddel kunnen abnormaal lage immunoglobuline G-niveaus herstellen tot het normale bereik en zo helpen tegen infecties.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan vervangingstherapie is niet volledig verklaard, maar omvat onder meer immunomoduloire effecten.

De veiligheid en werkzaamheid van Privigen zijn beoordeeld in 6 multicentrische, ongeblindeerde, eenarmige, prospectieve studies, uitgevoerd in Europa (ITP-, PID- en CIDP-studies) en in de VS (PID-studie).

PID

In de PID-hoofdstudie waren in totaal 80 patiënten opgenomen, in de leeftijdscategorie van 3 tot 69 jaar. Gedurende 12 maanden ontvingen 19 kinderen (3 tot 11 jaar), 12 adolescenten (12 tot 16 jaar) en 49 volwassenen een behandeling met Privigen. Er werden 1038 infusies toegediend, waarvan 272 (bij 16 patiënten) in het 3-weekse schema en 766 (bij 64 patiënten) in het 4-weekse schema. De mediane doses die in het 3- en het 4-weekse schema werden toegediend, waren nagenoeg gelijk aan elkaar (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg LG).

In de PID-extensiestudie waren in totaal 55 patiënten opgenomen, in de leeftijdscategorie van 4 tot 81 jaar. Gedurende 29 maanden ontvingen 13 kinderen (3 tot 11 jaar), 8 adolescenten (12 tot 15 jaar) en 34 volwassenen een behandeling met Privigen. Er werden 771 infusies toegediend en de mediane toegediende dosis bedroeg 492,3 mg IgG/kg LG.

ITP

In de ITP-hoofdstudie werden in totaal 57 patiënten tussen de 15 en 69 jaar behandeld met 2 infusies Privigen, wat neerkomt op een totaal van 114 infusies. Bij alle patiënten werd de geplande dosis van 1 g/kg LG per infusie strikt opgevolgd (mediaan 2 g IgG/kg LG).

In de tweede ITP-studie werden 57 patiënten met ITP (plaatjstelling bij aanvang van de studie $\leq 30 \times 10^9/l$) tussen de 18 en 65 jaar behandeld met Privigen 1 g/kg LG. Op dag 3 konden de patiënten een tweede dosis van 1 g/kg LG krijgen; bij patiënten met een plaatjstelling van $< 50 \times 10^9/l$ op dag 3 was deze tweede dosis verplicht. In totaal steeg het aantal plaatjes bij 42 patiënten (74%) minstens eenmaal tot $\geq 50 \times 10^9/l$ binnen 6 dagen na de eerste infusie; dit was ruim binnen het verwachte bereik. Een tweede dosis bij patiënten met een plaatjstelling $\geq 50 \times 10^9/l$ na de eerste dosis bood een relevant extra voordeel wat betreft hogere en langer durende stijgingen van het aantal plaatjes in vergelijking met één dosis. Bij patiënten met een plaatjstelling $< 50 \times 10^9/l$ na de eerste dosis vertoonde 30% een plaatjesrespons van $\geq 50 \times 10^9/l$ na de verplichte tweede dosis.

CIDP

In de eerste CIDP-studie, een prospectief multicentrisch, open-label onderzoek (Privigen impact on mobility and autonomy, PRIMA study), werden 28 patiënten (13 proefpersonen die wel en 15 proefpersonen die niet eerder werden behandeld met IVIg) behandeld met een startdosis Privigen van 2 g/kg LG verdeeld over 2-5 dagen. Deze dosering werd gevolgd door 6 onderhoudsdoses van 1 g/kg LG verdeeld over 1-2 dagen iedere 3 weken. Bij de eerder behandelde patiënten werd de IVIg gestaakt en pas begonnen met Privigen nadat achteruitgang van hun toestand was bevestigd. De aangepaste 10-punts INCAT-schaal (INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) liet vanaf de nulmeting tot behandelingsweek 25 een klinisch belangrijke verbetering van ten minste 1 punt zien bij 17 van de 28 patiënten. Het percentage patiënten dat op basis van de INCAT-schaal op de behandeling reageerde, was 60,7% (95% betrouwbaarheidsinterval [42,41, 76,4]). Er waren 9 patiënten die na toediening van de startdosis na 4 weken op de behandeling reageerden en 16 patiënten die na 10 weken reageerden.

De spierkracht die werd bepaald volgens de MRC (Medical Research Council)-score verbeterde bij alle patiënten met 6,9 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [4,11, 9,75]), bij eerder behandelde patiënten met 6,1 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [2,72, 9,44]) en bij onbehandelde patiënten met 7,7 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [2,89, 12,44]). Het percentage patiënten dat op basis van de MRC-score op de behandeling reageerde, gedefinieerd als een toename van ten minste 3 punten, was 84,8% en dat was gelijk bij eerder behandelde (81,5% [58,95, 100,00]) en onbehandelde (86,7% [69,46, 100,00]) patiënten. Bij patiënten die waren gedefinieerd als patiënten die op basis van de INCAT-schaal niet op de behandeling reageerden, verbeterde de spierkracht met 5,5 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [0,6, 10,2]). Bij patiënten die op basis van de INCAT-schaal wel op de behandeling reageerden, verbeterde de spierkracht met 7,4 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [4,0, 11,7]).

In een tweede prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH-studie) werden 207 proefpersonen met een CIDP behandeld met Privigen in de prerandomisatiefase van de studie. Deze proefpersonen die

allemaal al een behandeling met IVIg hadden gekregen gedurende minstens 8 weken en IVIg-afhankelijk waren (bevestigd door een klinisch duidelijke verslechtering tijdens stopzetting van IVIg gedurende tot 12 weken), kregen een startdosis Privigen van 2 g/kg lichaamsgewicht, gevolgd door maximaal 4 onderhoudsdoses Privigen van 1 g/kg lichaamsgewicht om de 3 weken gedurende maximaal 13 weken.

Na een klinische verslechtering tijdens stopzetting van IVIg werd een klinische verbetering van CIDP primair gedefinieerd als een daling met ≥ 1 punt in de gecorrigeerde INCAT-score. Een verbetering van CIDP werd secundair gedefinieerd als een stijging van de R-ODS-score (Rasch-built Overall Disability Scale) van ≥ 4 punten, een toename van de gemiddelde grijpkracht van ≥ 8 kPa, of een stijging van de MRC-somscore van ≥ 3 punten. Bij 91% van de patiënten (188 proefpersonen) was na 13 weken minstens één van de bovenvermelde criteria verbeterd.

Het responspercentage volgens de gecorrigeerde INCAT-score was na 13 weken 72,9 % (151/207 patiënten). 149 patiënten vertoonden al een respons na 10 weken. In het totaal verbeterde de toestand van de CIDP gemeten aan de gecorrigeerde INCAT-score bij 43 van de 207 patiënten in vergelijking met hun toestand bij inclusie in de studie.

De gemiddelde verbetering aan het einde van de behandelingsperiode in vergelijking met het referentiebezoek was 1,4 punten in de PRIMA-studie (1,8 punten bij de proefpersonen die al eerder een behandeling met IVIg hadden ondergaan) en 1,2 punten in de PATH-studie.

In de PRIMA-studie was het responspercentage (waarbij een respons werd gedefinieerd als een stijging van de totale Medical Research Council-score (MRC-score) met ≥ 3 punten) 85 % (87 % bij patiënten die niet en 82% bij de patiënten die wel eerder een behandeling met IVIg hadden ondergaan). In de PATH-studie was het responspercentage 57%. De totale mediane tijd tot eerste respons in termen van MRC-somscore was 6 weken in de PRIMA-studie (6 weken bij de patiënten die niet en 3 weken bij de patiënten wel eerder een behandeling met IVIg hadden ondergaan) en 9,3 weken in de PATH-studie. De MRC-somscore verbeterde met 6,9 punten in de PRIMA-studie (7,7 punten bij de patiënten die niet en 6,1 punten bij de patiënten die wel eerder een behandeling met IVIg hadden ondergaan) en met 3,6 punten in de PATH-studie.

De grijpkracht van de dominante hand verbeterde met 14,1 kPa in de PRIMA-studie (17,0 kPa bij de proefpersonen die niet en 10,8 kPa bij de patiënten wel eerder een behandeling met IVIg hadden ondergaan). In de PATH-studie verbeterde de grijpkracht van de dominante hand met 12,2 kPa. De resultaten van de PRIMA- en de PATH-studie betreffende de niet-dominante hand waren vergelijkbaar.

De werkzaamheid en het veiligheidsprofiel bij CIDP-patiënten in de PRIMA- en de PATH-studie waren over het algemeen vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Er werden geen verschillen in farmacodynamische eigenschappen waargenomen tussen de volwassen en de pediatrische patiënten in de studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Normaal humaan immunoglobuline is na intraveneuze toediening direct en volledig biologisch beschikbaar in de bloedsomloop van de patiënt.

Distributie

Het wordt relatief snel verdeeld over plasma en extravasculaire vloeistof; na circa 3-5 dagen wordt een toestand van evenwicht bereikt tussen de intra- en de extravasculaire compartimenten.

Eliminatie

IgG en IgG-complexen worden in de cellen van het reticulo-endotheliaal systeem afgebroken. De halfwaardetijd kan per patiënt verschillen. De farmacokinetische parameters voor Privigen zijn bepaald in een klinische studie bij CIDP-patiënten (zie rubriek 5.1). Vijfentwintig patiënten (met een leeftijd tussen 13-69 jaar) namen deel aan de farmacokinetische bepaling. In deze studie was de

mediaanhalfwaardetijd van Privigen bij PID-patiënten 36,6 dagen. In een extensiestudie namen 13 PID-patiënten (in de leeftijd van 3-65 jaar) deel aan een farmacokinetische substudie. In deze studie was de mediane halfwaardetijd van Privigen 31,1 dagen (zie onderstaande tabel).

Farmacokinetische parameters van Privigen bij PID-patiënten

Parameter	Hoofdstudie (N=25) ZLB03_002CR Mediaan (Bereik)	Extensiestudie (N=13) ZLB05_006CR Mediaan (Bereik)
C _{max} (piek, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (dal, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-weeks schema) 9,4 (7,3-13,2) (4-weeks schema)
t _{1/2} (dagen)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}, maximumserumconcentratie; C_{min}, dal (minimumwaarde) serumconcentratie; t_{1/2}, eliminatiehalfwaardetijd

Pediatrische patiënten

Er werden in de studies geen verschillen in farmacokinetische parameters waargenomen tussen de volwassen en de pediatrische patiënten met PID. Er zijn geen gegevens over farmacokinetische eigenschappen bij pediatrische patiënten met CIPD.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immuunglobulinen zijn een normaal bestanddeel van het menselijk lichaam. L-proline is een fysiologisch, niet essentieel aminozuur.

De veiligheid van Privigen is aangetoond in diverse niet-klinische studies, met speciale aandacht voor de hulpstof L-proline. Enkele gepubliceerde onderzoeken met betrekking tot hyperprolinemie toonden aan dat langdurige hoge doseringen van L-proline effecten hebben op hersenontwikkeling in zeer jonge ratten. In onderzoeken waarbij de dosering aangepast werd aan de klinische indicaties voor Privigen, werden echter geen effecten op de hersenontwikkeling waargenomen. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-proline
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen, of oplosmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Stabiliteit na eerste opening:

Nadat de injectieflacon is aangebroken, moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt. Aangezien de oplossing geen conserveringsmiddel bevat, moet Privigen onmiddellijk worden geïnfundeed.

Stabiliteit na verdunning:

Als het product is verdund tot een lagere concentratie (zie rubriek 6.6), wordt direct gebruik aanbevolen. De stabiliteit bij gebruik van Privigen na verdunning met een 5% glucose-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 50 mg/ml (5%) is aangetoond voor 10 dagen bij 30°C. Het aspect van de microbiële verontreiniging is echter niet bestudeerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening en na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 ml oplossing per injectieflacon (type I glas), met een (elastomeer) stop, een kapje (krimpaluminium), een afneembaar (plastic) schijfje, label met geïntegreerde hanger.

50 of 100 ml oplossing per injectieflacon (type I of II glas), met een (elastomeer) stop, een kapje (krimpaluminium), een afneembaar (plastic) schijfje, label met geïntegreerde hanger.

200 of 400 ml oplossing per injectieflacon (type II glas), met een (elastomeer) stop, een kapje (krimpaluminium), een afneembaar (plastic) schijfje, label met geïntegreerde hanger.

Verpakkingsgroottes:

1 injectieflacon (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml of 40 g/400 ml),

3 injectieflacons (10 g/100 ml of 20 g/200 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Privigen wordt geleverd als een kant-en-klare oplossing in injectieflacons voor eenmalig gebruik. Het product moet voor gebruik op kamertemperatuur (25 °C) worden gebracht. Een infusielijn met beluchting moet worden gebruikt voor de toediening van Privigen. Het is toegestaan om het infusieslangetje te spoelen met een fysiologische zoutoplossing of 5% glucoseoplossing. Prik de stop altijd door in het midden, binnen de gemarkeerde zone.

De oplossing moet helder of licht opalescent, en kleurloos of lichtgeel zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Indien verdunning gewenst is, moet een 5% glucose-oplossing worden gebruikt. Voor het verkrijgen van een immunoglobuline-oplossing van 50 mg/ml (5%) moet Privigen 100 mg/ml (10%) worden verdund met een gelijk volume van de 5% glucose-oplossing. Tijdens de verdunning van Privigen moet een aseptische techniek strikt worden gehanteerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2008
Datum van eerste hernieuwing: 28 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).