

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HyQvia 100 mg/ml oplossing voor infusie voor subcutaan gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HyQvia is een dubbele injectieflacon bestaande uit één injectieflacon met humane normale immunoglobuline (immunoglobuline 10% of IG 10%) en één injectieflacon met recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20).

Humane normale immunoglobuline (SCIg)*

Eén ml bevat:

Humane normale immunoglobuline. 100 mg
(zuiverheid van minimaal 98% IgG)

Elke injectieflacon van 25 ml bevat: 2,5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 300 ml bevat: 30 g humane normale immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ ≥ 56,9%

IgG₂ ≥ 26,6%

IgG₃ ≥ 3,4%

IgG₄ ≥ 1,7%

Het maximumgehalte IgA is 140 microgram/ml.

* Bereid uit humaan plasma van donoren.

Recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Eén ml bevat:

Recombinant humane hyaluronidase. 160 eenheden

Elke injectieflacon van 1,25 ml bevat: 200 eenheden recombinant humane hyaluronidase

Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat: 400 eenheden recombinant humane hyaluronidase

Elke injectieflacon van 5 ml bevat: 800 eenheden recombinant humane hyaluronidase

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1.600 eenheden recombinant humane hyaluronidase

Elke injectieflacon van 15 ml bevat: 2.400 eenheden recombinant humane hyaluronidase

Hulpstoffen met bekend effect:

- Recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

rHuPH20 is een gezuiverd glycoproteïne bestaande uit 447 aminozuren dat met recombinant-DNA-techniek wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

- Natrium (als chloride en fosfaat)

Het totale natriumgehalte van recombinant humane hyaluronidase is 4,03 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. De oplossing heeft een pH van 4,6 tot 5,1 en een osmolaliteit van 240 tot 300 mOsmol/kg.

rHuPH20 is een heldere, kleurloze oplossing. De oplossing heeft een pH van 6,5 tot 8,0 en een osmolaliteit van 290 tot 350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel een bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (proven specific antibody failure, PSAF)* ofwel een serum-IgG-spiegel van < 4 g/l.

*PSAF = het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistoftiter op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigeenvaccins.

Immuunmodulerende therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0 tot 18 jaar) bij:

- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) als onderhoudstherapie na stabilisatie met IVIg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en gevolgd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP.

Het geneesmiddel dient subcutaan (SC) te worden toegediend. De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische (PK) en klinische reactie. Een dosis gebaseerd op lichaamsgewicht dient mogelijk aangepast te worden bij patiënten met overgewicht of ondergewicht. De volgende doseringsschema's zijn een richtlijn.

Dosering

Vervangingstherapie bij PID

Patiënten die niet eerder zijn behandeld met immunoglobuline

De dosis vereist voor een dalconcentratie van 6 g/l ligt tussen 0,4 en 0,8 g/kg lichaamsgewicht per maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert tussen 2 en 4 weken.

De IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met het voorkomen van infectie. Om de frequentie van infecties te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en te streven naar hogere IgG-dalconcentraties (> 6 g/l).

Aanbevolen wordt om bij de start van de behandeling de behandelingsintervallen voor de eerste infusies geleidelijk te verlengen van een wekelijkse dosis tot maximaal een dosis om de 3 of 4 weken. De cumulatieve maandelijkse dosis van IG 10% dient te worden verdeeld in doses om de 1, 2, enz. weken, volgens de geplande behandelingsintervallen met HyQvia.

Patiënten die eerder zijn behandeld met intraveneuze immunoglobuline (IVIg)

Patiënten die rechtstreeks overstappen van IVIg, of die een vorige IVIg-dosis hebben gehad die als referentie kan dienen, moeten het geneesmiddel toegediend krijgen in dezelfde dosis en met dezelfde frequentie als de vorige IVIg-behandeling. Bij patiënten die eerder een doseringsschema om de 3 weken hadden, kan een verlenging van het interval naar 4 weken worden bereikt door toediening van dezelfde wekelijkse equivalenten.

Patiënten die eerder zijn behandeld met subcutane immunoglobuline (SCIg)

De eerste dosis van het geneesmiddel is dezelfde als bij SCIg-behandeling maar kan worden aangepast voor een interval om de 3 of 4 weken. De eerste infusie dient een week na de laatste immunoglobulinebehandeling te worden gegeven.

Vervangingstherapie bij SID

De aanbevolen dosering is 0,2 tot 0,4 g/kg iedere 3 tot 4 weken.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Zo nodig dient de dosis te worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te verkrijgen. Verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt infectievrij blijft.

Immuunmodulerende therapie bij CIDP

De wekelijkse equivalente dosis moet worden berekend voordat de behandeling wordt gestart, door de geplande dosis te delen door de geplande doseringsfrequentie uitgedrukt in weken. Het gebruikelijke bereik in doseringsinterval voor HyQvia is 3 tot 4 weken. De aanbevolen subcutane dosis is 0,3 tot 2,4 g/kg lichaamsgewicht per maand, toegediend in 1 of 2 keer, verspreid over 1 of 2 dagen.

De klinische respons van de patiënt hoort de primaire overweging te zijn bij een dosisaanpassing. De dosis moet mogelijk worden aangepast om de gewenste klinische respons te krijgen. Bij klinische achteruitgang kan de dosis worden verhoogd tot het aanbevolen maximum van 2,4 g/kg per maand. Als de patiënt klinisch stabiel is, kunnen periodieke dosisverlagingen nodig zijn om te controleren of de patiënt nog steeds IG-therapie nodig heeft.

Een titratieschema waarmee een geleidelijke dosisverhoging in de loop van de tijd (ramp-up) mogelijk is, wordt aanbevolen om de verdraagbaarheid bij patiënten te verzekeren totdat de volledige dosis is bereikt. Tijdens het titratieschema moeten de berekende HyQvia-dosis en aanbevolen doseringsintervallen worden gevolgd voor de eerste en tweede infusie. Afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts, kunnen bij patiënten die de eerste 2 infusies goed verdragen, de volgende infusies worden toegediend door de doses en de doseringsfrequentie geleidelijk te verhogen, rekening houdend met het volume en de totale infusieduur. Een versneld titratieschema kan worden overwogen als de patiënt de SC-infusievolumes en de 2 eerste infusies goed verdraagt. Doses kleiner dan of gelijk aan 0,4 g/kg kunnen zonder titratieschema worden toegediend mits de patiënt deze voldoende verdraagt.

Patiënten moeten stabiele doses* IVIg krijgen. De wekelijkse equivalente dosis moet worden berekend door de laatste dosis IVIg te delen door het IVIg-doseringsinterval uitgedrukt in weken, voordat de behandeling met het geneesmiddel wordt gestart. De startdosis en doseringsfrequentie zijn dezelfde als bij de vorige IVIg-behandeling van de patiënt. Het gebruikelijke doseringsinterval voor HyQvia is

4 weken. Bij patiënten die minder frequent IVIg krijgen toegediend (interval groter dan 4 weken), kan het doseringsinterval bij dezelfde maandelijkse equivalente dosis IgG worden omgezet naar 4 weken.

Zoals in onderstaande tabel wordt aangegeven, moet de berekende wekelijkse dosis (1e infusie) 2 weken na de laatste IVIg-infusie worden toegediend. Eén week na de eerste dosis moet de volgende wekelijkse equivalente dosis (2e infusie) worden toegediend. Een titratieschema kan tot 9 weken duren (tabel 1), afhankelijk van het doseringsinterval en de verdraagbaarheid.

**(Variaties in het doseringsinterval tot ± 7 dagen of in de maandelijkse equivalente dosis tot $\pm 20\%$ tussen de IgG-infusies van de proefpersoon worden beschouwd als een stabiele dosis.)*

Tabel 1: Aanbevolen titratieschema bij overschakelen van IVIg- naar HyQvia-infusie

Week*	Infusienummer	Doseringsinterval	Voorbeeld van 100 g om de 4 weken
1	<i>Geen infusie</i>		
2	1e infusie	wekelijkse dosis	25 g
3	2e infusie	wekelijkse dosis	25 g
4	3e infusie	2-wekelijkse dosis	50 g
5	<i>Geen infusie</i>		
6	4e infusie	3-wekelijkse dosis	75 g
7	<i>Geen infusie</i>		
8	<i>Geen infusie</i>		
9	5e infusie	4-wekelijkse dosis	100 g (volledige dosis bereikt)

**1e infusie begint 2 weken na de laatste IVIg-dosis.*

Op een bepaalde infusiedag mag het maximale infusievolume niet groter zijn dan 1.200 ml voor patiënten die ≥ 40 kg wegen of 600 ml voor < 40 kg. Indien de maximale dagelijkse dosis is overschreden of de patiënt het infusievolume niet verdraagt, kan de dosis verdeeld over meerdere dagen worden toegediend in gesplitste doses met intervallen van 48 tot 72 uur om de absorptie van de infuusvloeistof op de infuusplaats(en) mogelijk te maken. De dosis kan worden toegediend op maximaal 3 infuusplaatsen, waarbij niet meer dan 600 ml infuusvloeistof wordt toegediend per locatie (of zoals verdragen). Indien gebruik wordt gemaakt van 3 locaties, mag niet meer dan 400 ml per infuusplaats worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Vervangingstherapie

Het doseringsschema bij kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) is hetzelfde als bij volwassenen. De dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Immuunmodulerende therapie

Het doseringsschema bij kinderen en jongeren (van 0 tot 18 jaar) is hetzelfde als bij volwassenen. De dosering is gebaseerd op de berekende wekelijkse equivalente dosis en wordt aangepast aan de klinische uitkomst. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend voor subcutaan gebruik, niet intraveneus toedienen.

Elke injectieflacon met IG 10% wordt geleverd met de juiste overeenkomende hoeveelheid rHuPH20 (zie rubriek 6.5). Dien altijd de volledige inhoud van de injectieflacon met rHuPH20 toe, ongeacht of de volledige inhoud van de injectieflacon met IG 10% wordt toegediend.

De 2 componenten van het geneesmiddel moeten achtereenvolgens via dezelfde subcutane naald worden toegediend, beginnend met de rHuPH20 en gevolgd door IG 10%.

Voorbeeld: Patiënt krijgt 110 gram (g) HyQvia voorgeschreven. Daarvoor zijn 3 injectieflacons van 30 g en 1 injectieflacon van 20 g nodig voor een totale dosis van 110 g/1.100 ml van de IG 10%-component van HyQvia. Het volume rHuPH20 bedraagt $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Als de dosis groter is dan 120 g, kan HyQvia verdeeld over meerdere dagen worden toegediend in gesplitste doses met intervallen van 48 tot 72 uur om de absorptie van de infuusvloeistof op de infuusplaats(en) mogelijk te maken.

Lekkage op de infuusplaats kan zich voordoen tijdens of na subcutane toediening van immunoglobuline, met inbegrip van HyQvia. Overweeg het gebruik van langere naalden (12 mm of 14 mm) en/of meer dan één infuusplaats. Het aanpassen van de naaldgrootte zou onder toezicht van de behandelend arts dienen te gebeuren.

Thuisbehandeling

Indien subcutane infusie van HyQvia voor behandeling thuis wordt gebruikt, moet de behandeling worden ingesteld en gevolgd door een arts die ervaring heeft met de begeleiding van deze patiënten in de thuissituatie. De patiënt of een verzorger moet worden onderwezen in infusietechnieken, het gebruik van een infusiepomp, het invullen van een behandelingskaart, herkenning van mogelijke ernstige bijwerkingen en de te nemen maatregelen wanneer zich bijwerkingen voordoen.

HyQvia kan worden toegediend in een volledige therapeutische dosis op maximaal 3 infuusplaatsen om de maximaal 4 weken. Pas de frequentie en het aantal infuusplaatsen aan afhankelijk van het volume, de totale infusieduur en de verdraagbaarheid, zodat de patiënt wekelijks dezelfde equivalente dosis krijgt toegediend. Als een patiënt een dosis mist, dient u de gemiste dosis zo snel mogelijk toe te dienen en vervolgens het van toepassing zijnde toedieningsschema te hervatten.

Infusie via een apparaat

De IG 10%-component dient te worden geïnfundeerd met behulp van een pomp. De rHuPH20 kan handmatig worden toegediend of met een pomp worden geïnfundeerd. Een 24 gauge naald kan nodig zijn zodat de patiënt kan infunderen met een toedieningssnelheid per infuusplaats van 300 ml/uur. Indien een lagere toedieningssnelheid aanvaardbaar is, is het echter mogelijk om naalden met een kleinere diameter te gebruiken. Gebruik voor de injectieflacon van 1,25 ml met rHuPH20 een 18 tot 22 gauge naald om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen en om doordrukken of uitnemen van de stop te voorkomen; voor alle andere injectieflacongrootten kan een hulpmiddel met of zonder naald worden gebruikt om de inhoud van de injectieflacon op te zuigen.

Infuusplaats

De aanbevolen plaats(en) voor de infusie van het geneesmiddel zijn het midden van de bovenbuik en dijbenen. Als 2 plaatsen worden gebruikt, dienen de 2 infuusplaatsen zich aan contralaterale kanten van het lichaam te bevinden. Als 3 infuusplaatsen worden gebruikt, dienen de locaties minstens 10 cm uit elkaar te liggen. Vermijd uitstekende botdelen of littekens. Het product mag niet worden geïnfundeerd op of rond een geïnfecteerd of acuut ontstoken plaats vanwege het gevaar op verspreiding van een gelokaliseerde infectie. Vermijd ten minste 5 cm rond de navel.

Toedieningssnelheid

Aanbevolen wordt de rHuPH20-component bij een constante snelheid toe te dienen en de toedieningssnelheid van de IG 10% niet te overschrijden, zeker als de patiënt net met de HyQvia-behandeling is gestart.

Eerst wordt de volledige dosis rHuPH20-oplossing toegediend met een snelheid van 1 tot 2 ml/minuut (of 60 ml/u tot 120 ml/u) per infuusplaats of een snelheid die goed wordt verdragen. Start binnen 10 minuten na de rHuPH20 de infusie van de volledige dosis van IG 10% per plaats toe via dezelfde subcutane naaldset.

Voor IG 10% worden per infuusplaats de volgende toedieningssnelheden aanbevolen.

Tabel 2: De aanbevolen infusiesnelheden van IG 10% per infuusplaats

Interval/Minuten	Patiënten <40 kg		Patiënten ≥40 kg	
	Eerste 2 infusies (ml/uur/infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/infuusplaats)	Eerste 2 infusies (ml/uur/infuusplaats)	Volgende 2-3 infusies (ml/uur/infuusplaats)
10 minuten	5	10	10	10
10 minuten	10	20	30	30
10 minuten	20	40	60	120
10 minuten	40	80	120	240
Rest van infusie	80	160	240	300

Als de patiënt de eerste infusies met volledige dosis per infuusplaats en bij de maximumsnelheid goed verdraagt, kunnen arts en patiënt besluiten de snelheid van volgende infusies te verhogen.

Voor instructies over het hanteren en bereiden van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

HyQvia mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (IgG) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, vooral in zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie wanneer de patiënt antilichamen tegen IgA heeft.

Bekende systemische overgevoeligheid voor hyaluronidase of rHuPH20.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzorgen voor gebruik

Indien HyQvia per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan bij de patiënt een anafylactische shock optreden.

De in rubriek 4.2 aanbevolen toedieningssnelheid moet worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden bewaakt, zeker patiënten bij wie met de behandeling wordt begonnen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen zich vaker voordoen bij patiënten die humane normale immunoglobuline voor het eerst krijgen toegediend, of in zeldzame gevallen, wanneer op een ander product met humane normale immunoglobuline wordt overgestapt of wanneer de vorige infusie al lang geleden is toegediend.

Eventuele complicaties kunnen vaak worden voorkomen met de volgende voorzorgsmaatregelen:

- De eerste keer het product langzaam toedienen zodat patiënten niet gevoelig worden voor humane normale immunoglobuline (zie rubriek 4.2).
- Patiënten gedurende de gehele infusieperiode zorgvuldig controleren en volgen om eventuele symptomen op te sporen. Met name patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen toegediend, patiënten die zijn overgestapt van een andere immunoglobuline of patiënten die hun vorige infusie langer geleden hebben gehad, moeten tijdens de eerste infusie en het daaropvolgende uur worden gecontroleerd en gevolgd om eventuele bijwerkingen op te sporen.

Alle andere patiënten moeten gedurende ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Als de behandeling thuis plaatsvindt, moet ondersteuning van een andere verantwoordelijke persoon beschikbaar zijn voor de behandeling van bijwerkingen of het oproepen van hulp wanneer zich ernstige bijwerkingen voordoen. Patiënten die zelf de behandeling thuis uitvoeren en/of hun begeleiders moeten ook worden getraind in het herkennen van vroege symptomen van overgevoeligheidsreacties.

Wanneer zich bijwerkingen voordoen, moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestaakt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking. In het geval van een shock, dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt en behandeling voor shock toegepast te worden.

In de klinische onderzoeken zijn geen chronische veranderingen van de huid waargenomen. Patiënten moet worden verteld dat zij alle chronische ontstekingen, noduli of ontstekingen die op de infuusplaats ontstaan en meer dan een paar dagen aanhouden, moeten melden.

Overgevoeligheid voor IG 10%

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Deze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti-IgA-antilichamen die met extra voorzichtigheid moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA-antilichamen voor wie behandeling met SCIG-producten de enige overgebleven optie is, mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met HyQvia worden behandeld.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die eerder behandelingen met humane normale immunoglobuline goed hebben verdragen.

- Bij patiënten met een groot risico op allergische reacties mag het geneesmiddel alleen worden toegediend indien ondersteunende zorg voor levensbedreigende reacties beschikbaar is.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van anafylaxie/overgevoeligheid (urticaria, pruritus, gegeneraliseerde urticaria, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling en hypotensie).
- Afhankelijk van de ernst van de reactie en de medische praktijk kan met premedicatie dit type reacties mogelijk worden voorkomen.
- Indien anafylactische of ernstige overgevoeligheid voor humane immunoglobuline bekend is, moet dit in het patiëntendossier worden vermeld.

Overgevoeligheid voor rHuPH20

Bij de minste verdenking van allergische of anafylactische reacties na toediening van rHuPH20, moet de infusie onmiddellijk worden gestaakt en moet indien nodig de standaard medische behandeling worden toegepast.

Immunogeniciteit van rHuPH20

Bij patiënten die in klinische studies HyQvia kregen toegediend, werd de ontwikkeling van niet-neutraliserende antistoffen en neutraliserende antistoffen tegen de rHuPH20-component gemeld. De mogelijkheid bestaat dat deze antistoffen een kruisreactie aangaan met endogeen hyaluronidase, waarvan bekend is dat deze tot uitdrukking komt in testes, epididymitis en sperma van volwassen mannen. Het is niet bekend of deze antistoffen enige klinische significantie hebben bij mensen (zie rubriek 4.8).

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, werden in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn voordat ze immunoglobulinen gaan gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zoals een gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episoden, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langere perioden van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen). Controleer nauwlettend op tekenen en symptomen van trombose en beoordeel de bloedviscositeit bij patiënten met risico op hyperviscositeit. Ook bij afwezigheid van bekende risicofactoren kan trombose optreden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, inclusief kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische stoornissen en pijn op de borst, en hen moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra de eerste symptomen zich voordoen.

Hemolytische anemie

Immunoglobulineproducten bevatten bloedgroepantistoffen (bijv. A, B, D) die kunnen optreden als hemolysinen. Deze antistoffen binden aan rode bloedcelepitopen (die kunnen worden gedetecteerd als een positieve directe antiglobulinetest [DAT, (Coombs-test)]) en, zelden, hemolyse kunnen veroorzaken. Ontvangers van immunoglobulineproducten moeten worden gecontroleerd en gevolgd op klinische symptomen van hemolyse.

Aseptische meningitis

Gevalen van aseptische meningitis zijn gemeld in samenhang met IVIg- en SCIg-behandeling; de symptomen beginnen meestal binnen enkele uren tot 2 dagen na de immunoglobulinebehandeling. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de eerste symptomen, waaronder ernstige hoofdpijn, stijfheid van de nek, suf voelen, koorts, fotofobie, nausea en braken. Stopzetting van de immunoglobulinebehandeling kan binnen enkele dagen leiden tot remissie van aseptische meningitis zonder restverschijnselen. Onderzoeken naar cerebrospinaal vocht testen vaak positief op pleiocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk afkomstig van granulocyten, en verhoogde proteïneniveaus tot een paar honderd mg/dL.

Aseptische meningitis kan vaker voorkomen in samenhang met IVIg-behandeling met hoge dosis (2 g/kg). Uit gegevens van postmarketingonderzoek bleek geen duidelijke correlatie tussen aseptische meningitis en hogere doses. De incidentie van aseptische meningitis was hoger bij vrouwen.

Interferentie met serologische testen

Na infusie van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische testen.

Passieve transmissie van antilichamen naar antigenen op het erythrocytoppervlak (zoals A, B of D) kan interfereren met enkele serologische testen op antilichamen tegen rode bloedcellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Infusies van immunoglobulineproducten kunnen fout-positieve waarden opleveren bij assays die afhankelijk zijn van de detectie van bèta-D-glucanen voor de diagnose van schimmelinfecties. Dit effect kan aanhouden in de weken na infusie van het product.

Overdraagbare ziekteverwekkers

Humane normale immunoglobuline en humaan serumalbumine (stabilisator van de rHuPH20) worden bereid uit humaan plasma. Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma te voorkomen. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van verwekkers van infectieziekten niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn voor omhulde virussen zoals het humane immuundeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde virussen hepatitis-A (HAV) en parvovirus B19.

Er bestaat geruststellend klinisch bewijs 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 virale veiligheid.

Natriumgehalte

De IG 10%-component is in wezen natriumvrij. De rHuPH20 bevat de volgende hoeveelheid (mg) natrium per injectieflacon:

1,25 ml bevat 5,0 mg natrium
2,5 ml bevat 10,1 mg natrium
5 ml bevat 20,2 mg natrium
10 ml bevat 40,3 mg natrium
15 ml bevat 60,5 mg natrium

Dit komt overeen met 0,25 tot 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Na toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rodehond, de bof en varicella gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden

verstoord zijn. Na toediening van dit geneesmiddel moet 3 maanden worden gewacht voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins mag plaatsvinden. In het geval van mazelen kan de verminderde werkzaamheid tot een jaar duren. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten daarom hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens menselijke zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.

Negen vrouwen die ooit met HyQvia zijn behandeld, zijn geïnccludeerd in een prospectieve, ongecontroleerde, multicenterisch zwangerschapsregistratie na verlening van de handelsvergunning (Studie 161301). Van de 8 zwangerschappen met bekende uitkomsten zijn er 8 levende baby's geboren met normale APGAR-scores. Er waren geen bijzondere complicaties tijdens de bevalling. Er zijn geen bijwerkingen gemeld gerelateerd aan dit geneesmiddel. Vier (4) moeders zijn getest op anti-rHuPH20-bindende of neutraliserende antilichamen, waarbij geen antilichamen zijn vastgesteld.

Van immunoglobulineproducten is aangetoond dat ze in het derde trimester van de zwangerschap de placenta van ratten en konijnen kunnen passeren. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat schadelijke gevolgen voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de pasgeborene, niet waarschijnlijk zijn.

Onderzoek naar ontwikkelings- of reproductietoxiciteit is uitgevoerd met rHuPH20 bij muizen en konijnen. Er werden geen bijwerkingen op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus geassocieerd met anti-rHuPH20-antilichamen. In deze onderzoeken werden maternale antilichamen tegen rHuPH20 overgebracht op het nageslacht in utero. De effecten van antilichamen tegen de rHuPH20-component van dit geneesmiddel op het menselijk embryo of de humane foetale ontwikkeling zijn momenteel niet bekend (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene van pathogenen die via de slijmvliezen het lichaam binnendringen. Eén zuigeling in de zwangerschapsregistratie (Studie 161301) kreeg borstvoeding. Alle bijwerkingen werden gerapporteerd als niet gerelateerd aan eerdere of de huidige HyQvia-behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de klinische veiligheid van dit geneesmiddel voor de vruchtbaarheid.

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten van IG 10% op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit van rHuPH20 met betrekking tot reproductie bij doses die worden gebruikt voor facilitering van de toediening van IG 10% (zie rubriek 5.3).

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

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan verminderd zijn door sommige bijwerkingen van dit geneesmiddel, bijv. duizeligheid (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens de behandeling last hebben van bijwerkingen, moeten wachten totdat deze zijn verdwenen voordat zij autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van HyQvia waren lokale reacties. De vaakst gemelde systemische bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid, nausea en pyrexie. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig in ernst.

IG 10%

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nausea, artralgie, lage bloeddruk en matige lagerugpijn kunnen soms voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken, zelfs bij patiënten die bij eerdere toediening geen overgevoelighedsreacties vertoonden.

Lokale reacties op infuusplaatsen, te weten zwelling, pijn/gevoeligheid, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en rash, kunnen zich vaak voordoen.

Gevalen van voorbijgaande aseptische meningitis, voorbijgaande hemolytische reacties, verhoogd serumcreatinine en/of acuut nierfalen zijn bij humane normale immunoglobuline waargenomen. Zie rubriek 4.4.

Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose zijn zelden waargenomen bij IVIg- en SCIG-producten.

rHuPH20

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens postmarketinggebruik van rHuPH20 in soortgelijke preparaten subcutaan toegediend voor de dispersie en absorptie van subcutaan toegediende vloeistoffen of geneesmiddelen, waren milde lokale reacties op de infuusplaats, zoals erytheem en pijn. Oedeem is het vaakst gemeld in samenhang met subcutane toediening van een groot vloeistofvolume.

Antilichamen tegen rHuPH20

In totaal 13 van de 83 proefpersonen die deelnamen aan een PID-hoofdonderzoek ontwikkelden een antilichaam dat tijdens het klinische onderzoek in staat bleek zich ten minste eenmaal te binden aan rHuPH20. Deze antilichamen konden rHuPH20 niet neutraliseren. Een tijdelijk verband tussen bijwerkingen en de aanwezigheid van anti-rHuPH20-antistoffen kon niet worden aangetoond. Er was geen toename in incidentie of ernst van bijwerkingen bij patiënten die antilichamen tegen rHuPH20 hadden ontwikkeld.

In CIDP-onderzoeken waarin 196 patiëntjaren aan follow-up waren opgenomen, ontwikkelden in totaal 16 van de 132 patiënten die rHuPH20 kregen ten minste één keer anti-rHuPH20-antilichamen. Eén proefpersoon had voorbijgaande neutraliserende antilichamen bij een enkele meting tijdens een 3 jaar durende follow-upperiode. Er zijn geen problemen met de werkzaamheid of veiligheid vastgesteld bij positiviteit van neutraliserende antilichamen.

Zie rubriek 4.4 voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van HyQvia is beoordeeld in 4 klinische onderzoeken (160602, 160603, 160902 en 161101) bij 124 unieke patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen) die 3.202 infusies kregen en 2 klinische onderzoeken (161403 en 161505) bij 100 unieke patiënten met CIDP die 3.188 infusies kregen.

De hieronder gepresenteerde tabel volgt de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank (SOC en Preferred Term Level).

De frequenties per infusie zijn geëvalueerd door gebruik te maken 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 ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen van het geneesmiddel (ADR) zijn geselecteerd op basis van de beoordeling door de opdrachtgever. Alle gevallen van een ADR (tijdens of na de eerste dosis) worden weergegeven in de tabel, onafhankelijk van het verband dat is beoordeeld door de onderzoeker. Voor analysedoeleinden zijn bepaalde voorkeurstermen samengevoegd.

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen van het geneesmiddel (ADR) per infusie gemeld bij patiënten die zijn behandeld met HyQvia in klinische onderzoeken en onderzoeken na het in de handel brengen, meldingspercentage per patiënt of per infusie.

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Aseptische meningitis	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Vaak	Soms
	Migraine	Vaak	Soms
	Paresthesie	Vaak	Soms
	Tremor	Vaak	Soms
	Cerebrovasculair accident en ischemische beroerte	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Sinustachycardie en tachycardie	Vaak	Soms
Bloedvataandoeningen	Verhoogde bloeddruk en hypertensie	Zeer vaak	Soms
	Hypotensie	Vaak	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe	Vaak	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Zeer vaak	Vaak
	Buikpijn, boven en onder en gevoeligheid	Zeer vaak	Vaak
	Diarree	Zeer vaak	Soms
	Braken	Zeer vaak	Soms
	Abdominale distensie	Vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Vaak	Vaak
	Pruritus	Vaak	Soms
	Rash: erythemateus, maculair, maculo-papulair en papulair	Vaak	Soms
	Urticaria	Vaak	Soms

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak	Soms
	Artralgie	Zeer vaak	Soms
	Ongemak en pijn in de extremiteiten	Vaak	Soms
	Rugpijn	Vaak	Soms
	Stijve gewrichten	Soms	Soms
	Musculoskeletale borstpijn	Vaak	Soms
	Pijn in de lies	Vaak	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hemosiderinurie	Vaak	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	• Lokale reacties (totaal)	Zeer vaak	Zeer vaak
	- Ongemak op de infuusplaats, pijn op de infuusplaats, pijn op de injectieplaats, pijn op de prikplaats en gevoeligheid	Zeer vaak	Vaak
	- Erytheem op de infuusplaats en erytheem op de injectieplaats	Zeer vaak	Vaak
	- Oedeem op de infuusplaats, oedeem op de injectieplaats, zwelling op de infuusplaats, zwelling op de injectieplaats, lokale zwelling	Zeer vaak	Vaak
	- Pruritus op de infuusplaats, pruritus op de injectieplaats, pruritus op de prikplaats en vulvovaginale pruritus	Zeer vaak	Vaak
	- Infusiegerelateerde reactie	Vaak	Soms
	- Kneuzing op de infuusplaats, kneuzing op de injectieplaats, hematoom op de infuusplaats, hematoom op de injectieplaats, bloeding op de infuusplaats en kneuzing op de plaats van de bloedvatpunctie	Vaak	Soms
	- Reactie op de infuusplaats, reactie op de injectieplaats en reactie op de prikplaats	Vaak	Soms
	- Gezwel op de infuusplaats, gezwel op de injectieplaats en nodule op de infuusplaats	Vaak	Soms
	- Verkleuring van de infuusplaats	Vaak	Soms
	- Uitslag op de infuusplaats en uitslag op de injectieplaats	Vaak	Soms
	- Induratie op de infuusplaats en induratie op de injectieplaats	Vaak	Soms
	- Warmte op de infuusplaats	Vaak	Zelden
	- Paresthesie op de infuusplaats en paresthesie op de injectieplaats	Vaak	Zelden
	- Ontsteking op de infuusplaats	Vaak	Zelden
	- Warm voelen en pyrexie	Zeer vaak	Vaak
	- Lekkage op de infuusplaats	Niet bekend	Niet bekend
	- Influenza-achtig ziektebeeld	Niet bekend	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
	Asthenie, vermoeidheid, lethargie, malaise	Zeer vaak	Vaak
	Rillingen	Vaak	Soms
	Oedeem, perifere oedeem en zwelling (systemisch)	Vaak	Soms
	Plaatselijk oedeem, perifere zwelling en huidoedeem	Vaak	Soms
	Zwaartekrachoedeem, genitaal oedeem, scrotale zwelling en vulvovaginale zwelling	Vaak	Soms
	Brandend gevoel	Soms	Soms
	Hyperhidrose	Vaak	Zelden
Onderzoeken	Positieve directe Coombs-test en positieve Coombs-test	Vaak	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De vaakst voorkomende lokale reacties waargenomen tijdens de hoofdonderzoeken zijn onder andere pijn op de infuusplaats, erytheem op de infuusplaats en oedeem op de infuusplaats. De meeste lokale reacties waren mild van aard en verdwenen vanzelf. In de PID-onderzoeken waren 2 van de gevallen van lokale bijwerkingen ernstig (pijn op de infuusplaats en zwelling op de infuusplaats) en in de CIDP-onderzoeken waren 4 gevallen ernstig (extravasatie op de infuusplaats, ontsteking van de infuusplaats, pruritus op de infuusplaats en infuusplaatsreactie). In de PID-onderzoeken werden 2 gevallen van transiënt genitaal oedeem gemeld, waarvan één beschouwd als ernstig vanwege diffusie van het geneesmiddel van de infuusplaats naar het abdomen. In de CIDP-onderzoeken werd één geval van mild genitaal oedeem (gezwollen penis) waargenomen. Alle waargenomen huidveranderingen verdwenen vanzelf tijdens het klinisch onderzoek.

Pediatrische patiënten

PID

In het hoofdonderzoek 160603 waren er 2 van de 24 pediatrische patiënten met totale antilichaamniveaus van anti-rHuPH20 die op of boven 1:160 lagen. Bij niemand waren neutraliserende antilichamen aanwezig.

Tijdens een prospectief multicentrisch fase 4-onderzoek in Europa werden 42 pediatrische proefpersonen beoordeeld (in de leeftijd 2 tot <18 jaar) die eerder immunoglobulinetherapie ontvingen (onderzoek 161504). Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden. Geen van de proefpersonen was positief (titer ≥ 160) voor bindende anti-rHuPH20 antilichamen. HyQvia werd veilig bevonden en werd getolereerd door pediatrische proefpersonen (2 tot <18 jaar oud) met PID.

De resultaten van klinische onderzoeken wijzen op vergelijkbare veiligheidsprofielen bij volwassenen en pediatriese patiënten, waaronder de aard, frequentie, ernst en omkeerbaarheid van de bijwerkingen.

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De gevolgen van overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (humane normale immunoglobuline): immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, ATC-code: J06BA01

Werkingsmechanisme

Het therapeutische effect van dit geneesmiddel wordt geleverd door de IG 10%-component. De rHuPH20 faciliteert de dispersie en absorptie van IG 10%.

Humane normale immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan opsoniserende en neutraliserende antilichamen tegen infectieuze agentia. Humane normale immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Deze immunoglobuline wordt meestal vervaardigd uit humane plasmapools van ten minste 1.000 donaties en heeft een distributie van IgG-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma. Adequate doses humane normale immunoglobuline kunnen abnormaal lage IgG-niveaus herstellen tot het normale bereik. Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan vervangingstherapie is niet volledig ontrafeld, maar omvat onder andere immuunmodulerende effecten.

Recombinant humane hyaluronidase is een oplosbare recombinantvorm van humane hyaluronidase die de doorlaatbaarheid verhoogt van subcutaan weefsel door tijdelijke depolymerisering van hyaluronzuur. Hyaluronzuur is een polysaccharide dat voorkomt in de intercellulaire matrix van het bindweefsel. Het wordt gedepolymeriseerd door het natuurlijke enzym hyaluronidase. Anders dan de stabiele structurele componenten van de interstitiële matrix heeft hyaluronan een zeer snelle omlooptijd met een halfwaardetijd van ca. 0,5 dagen. De rHuPH20 van HyQvia werkt lokaal. De effecten van hyaluronidase zijn omkeerbaar en de doorlaatbaarheid van het subcutane weefsel wordt binnen 24 tot 48 uur hersteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

PID

De veiligheid en werkzaamheid van HyQvia zijn beoordeeld tijdens een fase 3-onderzoek (160603) bij 83 patiënten met PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen). Patiënten werden ermee behandeld bij een doseringsinterval van 3 of 4 weken gedurende in totaal 12 maanden (na een korte titratieperiode). De dosis was gebaseerd op de vorige behandeling met intraveneus toegediende IG 10% (320 tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken) en was individueel aangepast, wat zorgde voor de juiste IgG-niveaus gedurende het onderzoek.

De resultaten van het onderzoek lieten een incidentie van gevalideerde, acute, ernstige bacteriële infecties tijdens behandeling met HyQvia zien van 0,025 (bovengrens van eenzijdig 99%-betrouwbaarheidsinterval van 0,046) per jaar. De algehele infectie-incidentie was

lager tijdens HyQvia-toediening dan tijdens de 3 maanden intraveneuze toediening van IG 10%: de puntschatting van de infectiegraad van alle infecties per jaar was 2,97 (95% BI: 2,51 t/m 3,47) voor HyQvia en 4,51 (95% BI: 3,50 t/m 5,69) voor intraveneus toegediende IG 10%.

Voor bijna alle proefpersonen kon hetzelfde doseringsinterval voor HyQvia worden aangehouden als voor de vorige intraveneuze toediening. Achttien (78) van de 83 (94%) proefpersonen kregen dezelfde dosis om de 3 á 4 weken, terwijl één persoon van 4 naar 3 weken ging, één persoon van 4 naar 2 weken en één persoon van 3 naar 2 weken (2 proefpersonen trokken zich tijdens de titratieperiode terug).

De mediaan van het aantal infuusplaatsen per maand voor HyQvia was 1,09, dit is iets lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen voor intraveneuze IG 10% in dit onderzoek (1,34), en aanzienlijk lager dan de mediaan van het aantal infuusplaatsen in het onderzoek naar subcutane toediening van IG 10% (21,43).

Zesenzestig (66) patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek afmaakten, namen deel aan een vervolgonderzoek (160902) ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn van HyQvia bij PID. De totale gecombineerde blootstelling van patiënten met PID bedroeg in beide onderzoeken 187,69 patiëntjaren; de langste blootstelling was voor volwassenen 3,8 jaar en voor pediatrische patiënten 3,3 jaar.

CIDP

Onderzoek 161403 (ADVANCE-1):

In een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van HyQvia als onderhoudstherapie ter preventie van recidief met een om de 2 tot 4 weken door de patiënt zelf via infuus toegediende totale therapeutische dosis onderzocht bij 132 volwassen proefpersonen met CIDP. In het onderzoek werden proefpersonen geïncludeerd van ≥ 18 jaar oud (mannelijk of vrouwelijk) bij de screening met een gedocumenteerde definitieve of waarschijnlijke diagnose van CIDP volgens de criteria uit 2010 van de *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS). Alle geschikte proefpersonen hadden al eerder een respons vertoond op behandeling met IgG (gedeeltelijk of volledig verdwijnen van de neurologische symptomen en uitval) en kregen een stabiele dosis IVIg binnen het dosisbereik equivalent aan een cumulatieve maandelijkse dosis van 0,4 tot 2,4 g/kg lichaamsgewicht, die intraveneus werd toegediend gedurende minstens 12 weken voorafgaand aan de screening. Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat recidief ervaarde, gedefinieerd als een toename van ≥ 1 punt ten opzichte van de aanvangsscore vóór de SC-behandeling in 2 opeenvolgende, minder dan zeven dagen na elkaar gemeten aangepaste invaliditeitsscores voor inflammatoire neuropathie (oorzaak en behandeling) (INCAT, *inflammatory neuropathy cause and treatment*). Analyse van het primaire eindpunt, gebruikmakend van passende post-hocstrategieën voor het omgaan met bijkomende voorvallen en ontbrekende uitkomstwaarden met behulp van meervoudige imputatie, toonde een percentage recidieven van 15,5% (95%-BI: 8,36; 26,84) in de HyQvia-groep en 31,7% (95%-BI: 21,96; 43,39) in de placebogroepen. Het behandelingsverschil was -16,2 (95%-BI: -29,92; -1,27) in het voordeel van HyQvia vergeleken met placebo.

Pediatrische patiënten

PID

HyQvia is in de hoofdonderzoeken beoordeeld in 24 pediatrische patiënten, waaronder 13 patiënten van 4 t/m 11 jaar en 11 patiënten van 12 t/m 18 jaar, die gedurende maximaal 3,3 jaar werden behandeld met een totale veiligheidservaring van 48,66 patiëntjaren (zoals beschreven in de rubriek Klinische werkzaamheid en veiligheid). Er zijn geen aanmerkelijke verschillen waargenomen in de farmacodynamische effecten, of in de veiligheid en werkzaamheid van HyQvia tussen pediatrische patiënten en volwassenen. Zie de rubrieken 4.2 en 4.8.

Het geneesmiddel werd beoordeeld bij 42 pediatrische proefpersonen (leeftijd 2 tot <18 jaar) in een multicentrisch, niet-gecontroleerd fase 4-onderzoek bij pediatrische proefpersonen die eerder immunoglobulinetherapie hebben ontvangen. Er zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden bij pediatrische proefpersonen met PID.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met HyQvia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten naar de behandeling van PID als model voor vervangingsbehandeling (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van HyQvia bij PID-patiënten, stijgen de serum-IgG-niveaus in de circulatie van de ontvanger tot een piekconcentratie na ongeveer 3 tot 5 dagen.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

PID

De farmacokinetische gegevens (PK) van HyQvia zijn beoordeeld in klinische onderzoeken (160601, 160602 en 160603) bij patiënten van 12 jaar en ouder die lijden aan PID. Gegevens uit de klinische PID-onderzoeken wijzen uit dat de serum-IgG-dalconcentraties kunnen worden onderhouden met doseringsschema's van 320 tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken, toegediend met intervallen van 3 of 4 weken.

De farmacokinetische resultaten zijn aangegeven in de volgende tabel, en vergeleken met gegevens voor intraveneuze toediening van IG 10% verkregen in hetzelfde onderzoek.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van HyQvia vergeleken met intraveneuze toediening van IG 10%

Parameter	HyQvia Mediaan (95% BI) n = 60	IVIG 10% Mediaan (95% BI) n = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 t/m 11,2)	10,1 (9,5 t/m 10,9)
AUC per week [g*dagen/l]	90,52 (83,8 t/m 98,4)	93,9 (89,1 t/m 102,1)
T _{max} [dagen]	5,0 (3,3 t/m 5,1)	0,1 (0,1 t/m 0,1)
Duidelijke klaring of klaring [ml/kg/dag]	1,6 (1,4 t/m 1,79)	1,4 (1,2 t/m 1,4)
Terminale halfwaardetijd [dagen]	45,3 (41,0 t/m 60,2)	35,7 (32,4 t/m 40,4)

CIDP

Het volledige farmacokinetische profiel van HyQvia werd niet geëvalueerd in het klinisch onderzoek (161403) bij patiënten met CIDP van 18 jaar en ouder. Alleen de dalconcentraties van totaal IgG in het serum werden in de loop van het volledige onderzoek beoordeeld. Over het algemeen bleven de totaal-IgG-dalconcentraties in het serum stabiel tijdens de behandelingsperiodes met HyQvia. Voor

proefpersonen die recidief ontwikkelden en overschakelden naar IVIg (n = 6) leken de gemiddelde totaal-IgG-dalconcentraties in het serum ook stabiel te blijven tijdens de behandelingsperiodes met HyQvia of IVIg.

De mediane dalconcentraties van totaal IgG in het serum waren bij CIDP ongeveer 40% hoger dan bij PID.

Pediatrische patiënten

PID

In het klinisch onderzoek naar HyQvia zijn geen verschillen waargenomen in plasma-IgG-dalconcentraties tussen volwassenen en pediatriese patiënten.

CIDP

HyQvia is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen of jongeren (0 tot 18 jaar) met CIDP.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van IG 10% is aangetoond in diverse niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van en interferentie met de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeen of mutageen potentieel van rHuPH20 bij dieren zijn niet uitgevoerd. Er zijn geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid gemeld bij muizen, konijnen en cynomolgus-ape die werden blootgesteld aan antilichamen die binden aan rHuPH20 en soortspecifieke hyaluronidase. Reversibele onvruchtbaarheid is gemeld bij mannelijke en vrouwelijke cavia's die werden geïmmuniseerd om de productie van antilichamen voor hyaluronidase op te wekken. De antilichamen voor hyaluronidase hadden echter geen invloed op de reproductie na immunisatie van muizen, konijnen, schape of cynomolgus-ape. De effecten van antilichamen die binden aan rHuPH20 op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

Glycine

Water voor injecties

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchloride
Dibasisch natriumfosfaat
Humane albumine
Dinatrium-EDTA (ethyleendiaminetetra-azijnzuur)
Calciumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)
Zoutzuur (voor pH-regulering)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon humane normale immunoglobuline (IG 10%)

25, 50, 100, 200 of 300 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutylrubber).

Injectieflacon recombinant humane hyaluronidase (rHuPH20)

1,25, 2,5, 5, 10 of 15 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber).

Verpakkingsgrootte:
Eén injectieflacon met IG 10% en één injectieflacon met rHuPH20 in een dubbele injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel moet vóór gebruik op kamertemperatuur worden gebracht. Gebruik geen verwarmingsapparaten, inclusief magnetrons.

IG 10% is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of lichtgele oplossing. rHuPH20 is een heldere, kleurloze oplossing.

Dit geneesmiddel bestaat uit 2 injectieflacons. Beide injectieflacons moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Niet schudden.

De HyQvia-componenten vóór toediening niet mengen.

Gebruik geen toegangshulpmiddelen met luchtinlaat op de injectieflacons om de rHuPH20 uit de flacons te halen.

Gebruik een aseptische techniek bij het bereiden en toedienen van HyQvia. Als meer dan één injectieflacon met het geneesmiddel IG 10% of rHuPH20 nodig is om de vereiste infusiedosis te verkrijgen, moeten de IG 10% en/of rHuPH20 vóór toediening afzonderlijk worden bereid in geschikte oplossingcontainers. Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons moeten worden afgevoerd.

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

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen, Oostenrijk

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

EU/1/13/840/001
EU/1/13/840/002
EU/1/13/840/003
EU/1/13/840/004
EU/1/13/840/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2013
Datum van verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2024

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