

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IQYMUNE 100 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg).

Eén ml bevat:

Humaan normaal immunoglobuline 100 mg
(zuiverheid van ten minste 95 % IgG)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 2 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

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

IgG1 60 – 70 %

IgG2 30 – 35 %

IgG3 2 %

IgG4 1 – 2 %

Het maximale gehalte aan IgA is 28 microgram/ml.

Geproduceerd uit humaan donorplasma.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Het is een heldere of licht opalescente, kleurloze of bleekbruine of lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, en kinderen en adolescenten (leeftijd 0 – 18) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde antilichaamproductie.
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ondoeltreffende antimicrobiële behandeling en ofwel **bewezen specifiek antilichaamfalen (PSAF)*** of serum IgG-concentratie <4 g/l.

* PSAF= falen om ten minste een verdubbeling te bereiken van de IgG antilichaamtiter voor pneumokokkenpolysaccharide en polypeptideantigenvaccins

Immunomodulatie bij volwassenen, en kinderen en adolescenten (leeftijd 0 – 18) bij:

- Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of vóór een chirurgische ingreep ter correctie van het trombocytenaantal.
- Syndroom van Guillain-Barré.
- Ziekte van Kawasaki (samen met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2).
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP).
- Multifocale motorische neuropathie (MMN).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Substitutieherapie moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema worden bepaald door de indicatie.

Het kan zijn dat de dosis voor elke patiënt individueel aangepast moet worden, afhankelijk van de klinische respons. De dosis op basis van het lichaamsgewicht kan een aanpassing vereisen bij patiënten met een te laag of te hoog gewicht.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalspiegel (gemeten vóór de volgende infusie) te bereiken van ten minste 6 g/l of binnen de normale referentiegrenzen voor de populatieleeftijd. Drie tot zes maanden zijn nodig na de initiatie van de therapie voordat een evenwicht wordt bereikt. De aanbevolen eenmalige startdosis bedraagt 0,4-0,8 g/kg, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg elke drie tot vier weken.

De dosis noodzakelijk om een dalspiegel voor IgG van 6 g/l te bereiken, is in de orde van grootte van 0,2 - 0,8 g/kg/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van drie tot vier weken. De dalspiegels voor IgG moeten worden gemeten en bepaald in samenhang met de incidentie van infecties. Het kan nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar een hogere dalspiegel om het aantal bacteriële infecties te verlagen.

Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1.)

De aanbevolen dosis is 0,2-0,4 g/kg elke drie tot vier weken.

De dalspiegels voor IgG moeten gemeten en geëvalueerd worden samen met de incidentie van infectie. De dosis moet worden aangepast zoals noodzakelijk voor een optimale bescherming tegen infecties. Bij patiënten met een aanhoudende infectie kan het nodig zijn om de dosis te verhogen; een dosisverlaging kan overwogen worden wanneer de patiënt infectievrij blijft.

Primaire immuuntrombocytopenie

Er zijn twee mogelijke behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg, toegediend op dag één; deze dosis mag eenmaal per drie dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg, dagelijks gedurende twee tot vijf dagen.

De behandeling kan worden herhaald als een terugval optreedt.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg dagelijks voor vijf dagen (mogelijke herhaling van de toediening in geval van terugval).

Ziekte van Kawasaki

2 g/kg moet worden toegediend als een eenmalige dosis. De patiënten moeten gelijktijdig een behandeling met acetylsalicylzuur krijgen.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

Startdosering: 2 g/kg verdeeld over 2 -5 opeenvolgende dagen.

Onderhoudsdoses: 1 g/kg over 1-2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.

Het behandelingseffect moet geëvalueerd worden na elke cyclus; Als er na 6 maanden nog geen effect van de behandeling wordt gezien, moet de behandeling worden stopgezet.

Als de behandeling doeltreffend is, moet een langdurige behandeling overgelaten worden aan het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt op de onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosering en tussenpozen aangepast moeten worden overeenkomstig met het individuele verloop van de aandoening.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Startdosering: 2 g/kg toegediend over 2-5 opeenvolgende dagen.

Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 tot 4 weken of 2 g/kg om de 4 tot 8 weken.

Het behandelingseffect moet na elke cyclus geëvalueerd worden; Als er na 6 maanden nog geen effect van de behandeling wordt gezien, moet de behandeling stopgezet worden.

Als de behandeling doeltreffend is, moet de langdurige behandeling overgelaten worden aan het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt op de onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosering en tussenpozen aangepast moeten worden volgens het individuele verloop van de aandoening.

De aanbevolen doseringen worden vermeld in onderstaande tabel.

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
Substitutie therapie		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID)	Startdosering: 0,4 - 0,8 g/kg Onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	om de 3 - 4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.) (SID)	0,2 - 0,4 g/kg	om de 3 - 4 weken
<u>Immunomodulatie:</u>		
Primaire immune trombocytopenie (ITP)	0,8 - 1 g/kg	op dag 1, zo mogelijk 1 maal herhaald binnen 3 dagen
	Of 0,4 g/kg/d	gedurende 2 - 5 dagen
Guillain-Barré-syndroom	0,4 g /kg/d	gedurende 5 dagen
Kawasaki-aandoening	2 g/kg	in één dosis gecombineerd met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosering: 2 g/kg	in gedeelde doses over 2-5 dagen
	Onderhoudsdosis: 1 g/kg	om de 3 weken over 1-2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	Startdosering: 2 g/kg	over 2-5 opeenvolgende dagen
	Onderhoudsdosis: 1 g/kg	om de 2-4 weken
	of 2 g/kg	of om de 4-8 weken over 2-5 dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen omdat de dosering voor elke indicatie is gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst van de hierboven vermelde aandoeningen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanwijzingen dat een dosisaanpassing vereist is.

Nieraandoeningen

Geen dosisaanpassing tenzij klinisch gerechtvaardigd, zie rubriek 4.4.

Bejaarden

Geen dosisaanpassing tenzij klinisch gerechtvaardigd, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humaan normaal immunoglobuline moet intraveneus worden geïnfundeerd met een initiële snelheid van 0,5 ml/kg/uur gedurende 30 minuten. Zie rubriek 4.4. In geval van een bijwerking, moet de infusie vertraagd of stopgezet worden. Indien dit goed wordt getolereerd, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 6 ml/kg/uur. Klinische gegevens van een beperkt aantal patiënten met PID en ITP wijzen er ook op dat zowel volwassenen als kinderen een infusiesnelheid tot 8 ml/kg/uur kunnen tolereren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulines) of voor één van de in rubrieken 4.4 en 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen hebben ontwikkeld tegen IgA, omdat toediening van een IgA-houdend product kan leiden tot anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd worden.

Voorzorgen voor het gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak vermeden worden door zeker te stellen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor humaan normaal immunoglobuline door bij aanvang de injectie traag toe te dienen (0,5 ml/kg/u of 0,0083 ml/kg/minuut).
- onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor mogelijke symptomen tijdens de infusieperiode. Vooral patiënten die naïef zijn voor humaan normaal immunoglobuline, patiënten die overgestapt zijn van een alternatief IVIg-product of wanneer er een lang interval is geweest na de eerdere infusie, moeten tijdens de eerste infusie in het ziekenhuis onder toezicht gehouden worden tijdens het eerste uur na de eerste infusie, om mogelijke nadelige tekenen te detecteren. Alle andere patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening onder observatie blijven.

Voor alle patiënten vereist de toediening van IVIg:

- een adequate hydratatie vóór het begin van de infusie van IVIg.
- opvolging van de urine-uitscheiding.
- opvolging van serumcreatinineconcentraties.
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

In geval van een bijwerking, moet de infusie vertraagd of stopgezet worden. De vereiste behandeling hangt af van de aard en ernst van de bijwerking.

Reactie op het infuus

Sommige bijwerkingen (bv. hoofdpijn, opvliegers, rillingen, spierpijn, fluitende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid, en hypotensie) kunnen te maken hebben met de snelheid van de infusie. De aanbevolen infusiesnelheid in rubriek 4.2 moet worden nauwlettend worden gerespecteerd. De patiënten moeten van nabij gevolgd worden en onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor mogelijke symptomen tijdens de infusieperiode.

Bijwerkingen kunnen ook vaker optreden

- bij patiënten die voor de eerste keer humaan normaal immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer het humaan normaal immunoglobulineproduct veranderd wordt of wanneer er een lang interval is geweest na de eerdere infusie.
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten

- met ondetecteerbaar IgA die anti-IgA antilichamen hebben.
- die eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline hebben verdragen.

Bij een shock moet de standaard medische behandeling voor shock toegepast worden.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische incidenten zoals myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze tromboses. Aangenomen wordt dat dit verband houdt met een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge influx van immunoglobulinen bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met verhoogd risico voor trombotische incidenten (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langdurige perioden van immobiliteit, ernstig hypovolemische patiënten en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen).

Patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten worden toegediend met de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis.

Acute nierinsufficiëntie

Gevalen van acuut nierfalen zijn gerapporteerd bij patiënten die IVIg-therapie ontvingen. In de meeste gevallen zijn risicofactoren geïdentificeerd zoals bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, concomitante nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

De nierparameters moeten geëvalueerd worden vóór de infusie van IVIg, vooral bij patiënten waarvan geoordeeld wordt dat zij een mogelijk verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van acuut nierfalen, en nog eens na de geschikte tussenpozen. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten toegediend worden bij de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis. In geval van nierfalen moet stopzetting van IVIg overwogen worden.

Hoewel meldingen over nierfunctiestoornissen en acuut nierfalen in verband gebracht zijn met het gebruik van veel van de geregistreerde immunoglobulineproducten, die verschillende hulpstoffen zoals sucrose, glucose en maltose bevatten, namen de stoffen met sucrose als stabilisator een disproportioneel deel van het totale aantal voor hun rekening. Risicopatiënten dienen daarom IVIg-producten te krijgen die deze hulpstoffen niet bevatten. IQYMUNE bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat betekent dat het in wezen “natriumvrij” is.

Aseptische meningitis (AMS)

Aseptisch meningitissyndroom is gemeld bij een IVIg-behandeling. Het syndroom begint meestal binnen een paar uur tot 2 dagen na de behandeling met IVIg. Onderzoeken van het cerebrospinaal vocht zijn vaak positief met pleocytosis tot verschillende duizenden cellen per mm³, overwegend van de granulocytenreeks, en verhoogde eiwitconcentraties tot een paar honderd mg/dl. AMS kan vaker optreden bij een hoog gedoseerde (2 g/kg) IVIg-behandeling.

Patiënten met dergelijke tekenen en symptomen moeten een uitgebreid neurologisch onderzoek ondergaan, met inbegrip van onderzoek van het CSV, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

De stopzetting van de behandeling met IVIg heeft geleid tot een remissie van AMS binnen een aantal dagen, zonder sequelae.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen werken als hemolysinen en *in vivo* coating van rode bloedcellen met immunoglobuline kunnen induceren, waardoor een positieve directe antiglobulinetest (Coombs-test) ontstaat, en in zeldzame gevallen, hemolyse kan veroorzaken. Na IVIg-therapie kan hemolytische anemie ontstaan als gevolg van verhoogde sequestratie van rode bloedcellen (RBC). Patiënten die IVIg toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen of verschijnselen van hemolyse. (Zie rubriek 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Na behandeling met IVIg is een tijdelijke daling in neutrofielen aantal en/of gevallen van neutropenie, soms ernstig van aard, gemeld. Deze verschijnselen doen zich doorgaans enkele uren of dagen na toediening van de IVIg voor en verdwijnen spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longschade (Transfusion related acute lung injury of TRALI)

Bij patiënten die IVIg krijgen, zijn er een paar meldingen geweest van acute niet-cardiogeen longoedeem [Transfusiegerelateerde acute longschade (Transfusion related acute lung injury of TRALI)]. TRALI is gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI ontwikkelen zich meestal tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1-2 uur. Daarom moeten de ontvangers van IVIg onder observatie gehouden worden en de IVIg-infusie moet onmiddellijk stopgezet worden in geval van bijwerkingen in de luchtwegen. TRALI is een potentieel levensbedreigende toestand die onmiddellijke intensieve verzorging vereist.

Interferentie met serologische tests

Na toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de diverse passief overgedragen antistoffen in het bloed van patiënten leiden tot een misleidend positief resultaat in serologische tests.

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

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties door gebruik van geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma te voorkomen zijn donorselectie, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor infectie en het gebruik 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 vervaardigd zijn uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor 'enveloped' virussen zoals humaan immunodeficiëntie-virus (HIV), hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV), en voor de "non-enveloped" virussen hepatitis-A-virus (HAV) en parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring betreffende het achterwege blijven van transmissie van hepatitis A en parvovirus B19 door immunoglobulinen. Er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antistoffen een belangrijke bijdrage levert aan de virusveiligheid.

Het verdient sterke aanbeveling om, telkens wanneer een patiënt IQYMUNE krijgt toegediend, de naam en het partijnummer (lot) van het product te registreren, zodat er een verband kan worden gemaakt tussen de patiënt enerzijds en de productpartij anderzijds.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Behandeling met immunoglobulinen kan gedurende een periode van minstens 6 weken tot 3 maanden de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccines verminderen, zoals vaccines tegen mazelen, rode hond, bof of waterpokken. Na toediening van dit product moet een periode van 3 maanden verstrijken voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccines kan plaatsvinden. In het geval van mazelen kan deze verstoring wel een jaar duren. Daarom moeten patiënten die mazelenvaccin ontvangen hun antistoffenstatus laten checken.

Lisdiuretica

Vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties hebben betrekking op zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In gecontroleerde klinische studies is niet vastgesteld of dit geneesmiddel veilig is voor gebruik tijdens humane zwangerschap. Het geneesmiddel mag dan ook uitsluitend met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Bij toediening bleken IVIg-producten de placenta te passeren, met name in het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor het verloop van de zwangerschap of voor de foetus en het pasgeboren kind.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen negatieve effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor de vruchtbaarheid.

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

Het vermogen om te rijden en machines te bedienen kan verminderd zijn door een aantal bijwerkingen van IQYMUNE. Patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens de behandeling moeten wachten totdat deze verdwijnen voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door humaan normaal immunoglobulinen (in afnemende frequentie) omvatten (zie ook rubriek 4.4):

- rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn.
- omkeerbare hemolytische reacties; vooral bij de patiënten met bloedgroepen A, B, en AB en (zelden) hemolytische anemie die transfusie vereist.
- (zelden) een plotse daling in bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond.
- (zelden) voorbijgaande huidreacties (inclusief cutane lupus erythematosus - frequentie onbekend).
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepveneuze tromboses.
- gevallen van omkeerbare aseptische meningitis.
- gevallen van verhoogde serumcreatininespiegel en/of het optreden van acuut nierfalen.
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longschade (TRALI).

Tabel met bijwerkingen

Er zijn drie klinische studies uitgevoerd met IQYMUNE in Europa:

- één klinische studie bij 62 patiënten met PID (36 volwassenen, en 26 kinderen en adolescenten) die gedurende maximaal 12 maanden elke 3 – 4 weken werden behandeld. De dosis werd gedurende de hele studie individueel aangepast om te komen tot een beoogde IgG-dalspiegel > 6g/L.
- één klinische studie bij 38 volwassen patiënten met ITP die gedurende twee opeenvolgende dagen werden behandeld met de standaard aanbevolen dosis van 1 g/kg/dag.
- één klinische studie bij 22 volwassen patiënten in de onderhoudsfase van hun behandeling van MMN. De patiënten werden behandeld met 1 tot 2 g/kg om de 4 tot 8 weken, gedurende ongeveer 24 weken.

In totaal kregen 122 patiënten 1105 IQYMUNE-infusies.

Bijna alle waargenomen bijwerkingen waren licht tot matig ernstig van aard.

De tabel hieronder is ingedeeld in systeem/orgaanklassen volgens MedDRA (systeem/orgaanklasse) en voorkeursterm.

De frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Frequentie van bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies met IQYMUNE.

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per infusie (N = 1105 infusies)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	neutropenie	vaak
	leukopenie	soms
	lymfopenie	
	monocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	aseptische meningitis	zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	zelden
Bloedvataandoeningen	hypertensie	soms
	perifere bloedvataandoeningen	zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	soms
	braken	
	abdominale pijn	
	orale pijn	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	soms
	jeuk	
	overmatig zweten	zelden
	pijnlijke huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn	soms
	gewrichtspijn	
	pijn in extremiteit	
	spierpijn	
	botpijn	zelden
	skeletspierpijn aan de borstkas	
	spierspasmen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie	vaak
	vermoeidheid	
	malaise	soms
	influenza-achtige ziekte	
	perifeer oedeem	
	koude rillingen	
	het koud hebben	zelden
	pijn op de katheterplaats	
Onderzoeken	creatinineklaring, renaal verlaagd	soms
	verhoogde lichaamstemperatuur	
	bloeddruk verhoogd	
	verhoogde bloedcreatinine	zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	infusiegerelateerde reactie	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	droge keel	zelden

Pediatrische patiënten

In de PID-studie was er geen sprake van verschillen in frequentie, type of ernst van de bijwerkingen tussen de 26 kinderen (leeftijd \geq 24 maanden) en de 36 volwassenen.

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 (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, in het bijzonder bij risicopatiënten waaronder oudere patiënten en patiënten met een verstoorde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humaan normaal immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobulinen G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen verscheidene infectieuze agentia.

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt meestal vervaardigd uit gepoold plasma van niet minder dan 1.000 donaties. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen met praktisch dezelfde verhouding als normaal humaan plasma. Voldoende doses van dit geneesmiddel kan abnormaal lage immunoglobuline G-waarden herstellen tot normale waarden.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan bij substitutietherapie is niet volledig opgehelderd.

De doeltreffendheid van IQYMUNE als vervangingstherapie is geëvalueerd in totaal 62 patiënten met PID (36 volwassenen en 26 kinderen), onder wie 4 patiënten die nog niet eerder waren behandeld.

De doeltreffendheid van IQYMUNE voor immunomodulatie is geëvalueerd bij 38 volwassen patiënten met chronische primaire ITP met een bloedplaatjes aantal $< 30 \times 10^9/l$ en bij 22 volwassen patiënten met MMN.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting om klinische studies uit te voeren met IQYMUNE

- in alle subgroepen van de pediatrische patiënten met ITP.
- bij pediatriche patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 24 maanden met PID.
- in alle subgroepen van de pediatriche patiënten met MMN.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Humaan normaal immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger. Het wordt relatief snel verdeeld over plasma en extravasculaire vloeistof; na circa 3 – 5 dagen is een toestand van evenwicht bereikt tussen de intra- en de extravasculaire compartimenten.

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

De farmacokinetische (PK) analyses van IQYMUNE zijn uitgevoerd tijdens de PID-studie bij 28 stabiele volwassen patiënten. Er werd gebruikgemaakt van populatie PK modellering als primaire PK analyse. De gemiddelde halfwaardetijd van IQYMUNE is 33,6 dagen.

Deze halfwaardetijd kan per patiënt verschillen, met name bij primaire immunodeficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetische analyse met IQYMUNE uitgevoerd bij pediatrische patiënten. De dalspiegels die werden gezien bij de 26 pediatriese PID-patiënten met een leeftijd ≥ 24 maanden waren echter vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van IQYMUNE is gedocumenteerd in verschillende niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op toxicologische effecten (toxiciteit bij enkelvoudige dosis bij ratten, lokale tolerantiestudie bij konijnen).

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van een interferentie door de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Aangezien immunoglobulinen menselijke eiwitten zijn en er geen bewijs is voor mogelijk carcinogene eigenschappen, zijn er geen specifieke preklinische onderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, noch met enig ander IVIg-product.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.
Na openen: onmiddellijk gebruiken.

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 opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20, 50, 100 of 200 ml oplossing in een injectieflacon (vervaardigd uit type I-glas), met een (elastomeer) stop, een (aluminium) dop en een (polypropyleen) flip-off-sluiting.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing moet helder of licht ondoorzichtig (opaalescent) en kleurloos, lichtbruin of lichtgeel zijn. Troebele oplossingen of oplossingen die deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Zodra de verpakking onder aseptische omstandigheden geopend is, dient de inhoud onmiddellijk te worden gebruikt. Omdat de oplossing geen conserveermiddel bevat, dient IQYMUNE zo snel mogelijk te worden geïnfundeed en is het product bestemd voor eenmalig gebruik.

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

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

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankrijk

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

RVG 116224

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 april 2016

Datum van laatste verlenging: 18 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 23 februari 2022