

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panzyga 100 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Normaal humaan immunoglobuline (i.v. Ig)

Elke ml bevat 100 mg normaal humaan immunoglobuline

(zuiverheid van ten minste 95% IgG)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat: 2,5 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 50 ml bevat: 5 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 60 ml bevat: 6 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 100 ml bevat: 10 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 200 ml bevat: 20 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 300 ml bevat: 30 g normaal humaan immunoglobuline.

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

IgG₁ 65%

IgG₂ 28%

IgG₃ 3%

IgG₄ 4%

Het minimale IgG-gehalte tegen mazelen is 9 I.E./ml.

Het maximale IgA-gehalte is 300 microgram/ml

Geproduceerd uit plasma van menselijke donoren.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per injectieflacon van 100 ml, overeenkomend met 3,45% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing is helder of licht opaalkleurig en kleurloos of lichtgeel. De pH van de oplossing is 4,5 tot 5,0, de osmolaliteit is ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutie therapie bij volwassenen, kinderen en jongeren (0-18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID's) met verslechterde antilichaamproductie.

- Secundaire immunodeficiënties (SID's) bij patiënten met ernstige of terugkerende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en óf bewezen deficiëntie van specifieke antilichamen (PSAF)* óf een IgG-gehalte in het serum van <4 g/l.

*PSAF = een onvermogen om minstens een verdubbeling van de titer van IgG-antilichamen te bereiken tegen pneumokokkenvaccins die samengesteld zijn uit polysacchariden en polypeptiden.

Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen voor gevoelige volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij wie actieve immunisatie gecontra-indiceerd is of niet wordt aanbevolen.

Er moet ook rekening worden gehouden met de officiële aanbevelingen voor intraveneus gebruik van humaan immunoglobuline bij profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen en actieve immunisatie.

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

- Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of voorafgaand aan een chirurgische ingreep om het aantal bloedplaatjes te corrigeren
- Syndroom van Guillain-Barré
- Ziekte van Kawasaki (in combinatie met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

4.2 Dosering en wijze van toediening

I.v. Ig-therapie dient te worden gestart en gecontroleerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van immuunsysteemaandoeningen.

Dosering

De dosis en het dosisregime zijn afhankelijk van de indicatie.

De dosis moet mogelijk voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld afhankelijk van de klinische respons. Het kan zijn dat een dosis die op het lichaamsgewicht is gebaseerd bij patiënten met ondergewicht of overgewicht moet worden aangepast. Bij patiënten met overgewicht dient de dosis op het fysiologische, normale lichaamsgewicht te zijn gebaseerd.

De volgende doseringsregimes worden als leidraad gegeven.

Substitutie therapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsregime dient een IgG-dalspiegel (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 6 g/l te bereiken of een concentratie die valt binnen het normaalwaardenbereik voor de leeftijdsgroep. Na het starten van de therapie zijn 3-6 maanden vereist voordat een evenwicht (gemiddelde IgG-gehalte in het serum in de steady state) optreedt. De aanbevolen aanvangsdosis is 0,4-0,8 g/kg eenmaal toegediend, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg om de 3-4 weken.

De vereiste dosis om een dalspiegel van 6 g/l te bereiken bevindt zich in de orde van 0,2-0,8 g/kg/maand. Na het bereiken van de steady state varieert het doseringsinterval van 3 tot 4 weken.

De dalspiegels van IgG moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infectie. Om de frequentie van bacteriële infecties te verminderen, kan het nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar hogere dalspiegels.

Substitutie therapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)

De aanbevolen dosis is 0,2-0,4 g/kg om de 3-4 weken.

De dalspiegels van IgG moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infectie. De dosis dient te worden aangepast al naargelang nodig is voor een optimale bescherming tegen infecties; bij patiënten met een hardnekkige infectie kan een verhoging van de dosis nodig zijn; als blijkt dat er geen infecties bij de patiënt optreden, kan een verlaging van de dosis worden overwogen.

Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen

Profylaxe na blootstelling

Als een gevoelige patiënt is blootgesteld aan mazelen, moet een dosis van 0,4 g/kg die zo snel mogelijk en binnen 6 dagen na blootstelling is gegeven, een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 2 weken. Serumgehalten moeten na 2 weken worden gecontroleerd en gedocumenteerd. Het is mogelijk dat nog een dosis van 0,4 g/kg noodzakelijk is, die eventueel 2 weken nadien wordt herhaald, om het serumgehalte van > 240 mI.E./ml te handhaven.

Als een patiënt met PID/SID is blootgesteld aan mazelen en regelmatig i.v. Ig-infusies krijgt, moet overwogen worden om zo snel mogelijk en binnen 6 dagen na blootstelling een extra dosis i.v. Ig toe te dienen. Een dosis van 0,4 g/kg moet een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 2 weken.

Profylaxe vóór blootstelling

Als een patiënt met PID/SID het risico loopt op toekomstige blootstelling aan mazelen en om de 3-4 weken een onderhoudsdosis i.v. Ig van minder dan 0,53 g/kg krijgt, moet deze dosis eenmaal worden verhoogd naar 0,53 g/kg. Dit moet een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 22 dagen na het infuus.

Immunomodulatie bij:

Idiopathische trombocytopenische purpura

Er zijn twee alternatieve behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg toegediend op dag 1; deze dosis mag eenmaal in de 3 dagen worden herhaald
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende 2-5 dagen. De behandeling kan worden herhaald indien recidief optreedt.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (bij recidief kan dit schema worden herhaald).

Ziekte van Kawasaki

2,0 g/kg bij toediening als een enkele dosis. Patiënten dienen gelijktijdig met acetylsalicylzuur te worden behandeld.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)

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

Onderhoudsdosis:

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

Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, dient er met de behandeling te worden gestopt.

Als de behandeling effectief is, dient de chronische behandeling te worden uitgevoerd op basis van de beoordeling door de arts van de reactie van de patiënt op deze onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosis en de tussenpozen moeten worden aangepast afhankelijk van het individuele verloop van de ziekte.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Startdosis: 2 g/kg verdeeld 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 dient na elke cyclus te worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, dient er met de behandeling te worden gestopt.

Als de behandeling effectief is, dient de chronische behandeling te worden uitgevoerd op basis van de beoordeling door de arts van de reactie van de patiënt op deze onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosis en de tussenpozen moeten worden aangepast afhankelijk van het individuele verloop van de ziekte.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Vervangingstherapie		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	startdosis: 0,4–0,8 g/kg onderhoudsdosis: 0,2–0,8 g/kg	om de 3 tot 4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	om de 3 tot 4 weken
<u>Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen:</u>		
Profylaxe na blootstelling bij gevoelige patiënten	0,4 g/kg	Zo snel mogelijk en binnen 6 dagen; moet mogelijk na 2 weken eenmaal worden herhaald om het serumgehalte van antistoffen tegen mazelen te handhaven op > 240 mI.E./ml
Profylaxe na blootstelling bij patiënten met PID/SID	0,4 g/kg	Als aanvulling op een onderhoudstherapie; gegeven als een extra dosis binnen 6 dagen na blootstelling
Profylaxe vóór blootstelling bij patiënten met PID/SID	0,53 g/kg	Als een patiënt een onderhoudsdosis van minder dan 0,53 g/kg om de 3-4 weken krijgt, moet deze dosis eenmaal worden verhoogd naar ten minste 0,53 g/kg
Immunomodulatie:		
Idiopathische trombocytopenische purpura	0,8–1,0 g/kg of 0,4 g/kg/d	op dag 1, kan binnen 3 dagen eenmaal worden herhaald gedurende 2 tot 5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/d	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis in combinatie met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 dagen om de 3 weken in verdeelde doses gedurende 1 tot 2 dagen

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	startdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 opeenvolgende dagen om de 2 tot 4 weken of om de 4 tot 8 weken in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en jongeren (0-18 jaar) verschilt niet van die van volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie wordt toegediend op basis van lichaamsgewicht en moet worden aangepast aan het klinische resultaat van de bovengenoemde aandoeningen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens die uitwijzen dat een aanpassing van de dosis nodig is.

Nierinsufficiëntie

Geen dosisaanpassing tenzij die klinisch gerechtvaardigd is, zie rubriek 4.4.

Ouderen

Geen dosisaanpassing tenzij die klinisch gerechtvaardigd is, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Normaal humaan immunoglobuline dient intraveneus toegediend te worden met een aanvangssnelheid van 0,6 ml/kg/uur gedurende 30 min. Zie rubriek 4.4. In het geval van een bijwerking moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. Indien dit goed wordt verdragen, kan de snelheid van de infusie geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4,8 ml/kg/uur.

Bij PID-patiënten die de infusiesnelheid van 4,8 ml/kg/uur goed verdragen, kan de snelheid geleidelijk aan verder worden verhoogd naar een maximum van 8,4 ml/kg/uur.

De infusieslang kan na afloop van de infusie met een 0,9% fysiologische zoutoplossing of een 5% dextroseoplossing worden gespoeld, zodat de hoeveelheid geneesmiddel die is achtergebleven in de infusieslang ook wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulinen) of voor een van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

Patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie bij wie zich antilichamen tegen IgA hebben gevormd, omdat toediening van een product dat IgA bevat dan kan resulteren in anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Ter verbetering van de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen dient de naam en het partijnummer van het toegediende geneesmiddel duidelijk te worden geregistreerd.

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden vermeden door:

- te controleren of patiënten niet overgevoelig zijn voor normaal humaan immunoglobuline, namelijk door het geneesmiddel aanvankelijk langzaam te injecteren (0,6 tot 1,2 ml/kg/hr);
- ervoor te zorgen dat patiënten gedurende de infusieperiode zorgvuldig op symptomen worden gecontroleerd. In het bijzonder patiënten die nog niet eerder met normaal humaan immunoglobuline zijn behandeld, patiënten bij wie er wordt overgegaan op een ander immunoglobulineproduct of patiënten bij wie er een grote tussenpoos is geweest met de vorige infusie, dienen tijdens de eerste infusie en tot een uur na de eerste infusie te worden geobserveerd in een gecontroleerde gezondheidszorgomgeving om mogelijke ongewenste symptomen te kunnen detecteren en om te zorgen dat een noodbehandeling onmiddellijk kan worden gegeven als zich problemen zouden voordoen. Alle andere patiënten dienen tot minstens 20 minuten na de toediening te worden geobserveerd.

Bij alle patiënten dienen bij toediening van i.v. Ig de volgende voorzorgen te worden genomen:

- zorgen voor een toereikende vochttoestand van de patiënt voorafgaand aan de start van de i.v. Ig-infusie
- controleren van de hoeveelheid uitgeplaste urine
- controleren van het creatininegehalte in het serum
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5)

In het geval van een bijwerking moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. De benodigde behandeling hangt af van de aard en ernst van de bijwerking.

Infusiegerelateerde reactie

Bepaalde bijwerkingen (bijv. hoofdpijn, rood worden van de huid, koude rillingen, spierpijn, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie) kunnen gerelateerd zijn aan de infusiesnelheid. De aanbevolen infusiesnelheid die is vermeld onder rubriek 4.2 moet strikt worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd op mogelijke symptomen.

Bijwerkingen kunnen zich frequenter voordoen:

- bij patiënten die voor het eerst behandeld worden met normaal humaan immunoglobuline of, in zeldzame gevallen, wanneer van normaal humaan immunoglobulineproduct wordt veranderd of wanneer er sprake is van een lange tijdsinterval na de vorige infusie.
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of een onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten

- met ondetecteerbaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die eerdere behandeling met normaal humaan immunoglobuline goed hebben verdragen

In het geval van een shock moet de standaard medische behandeling voor een shock worden toegepast.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen het toedienen van i.v. Ig en trombo-embolische incidenten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (waaronder beroerte), longembolie en diepe veneuze trombose, die verband zouden houden met een relatieve toename van de viscositeit van het bloed door de hoge toevoer van immunoglobuline bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden met het voorschrijven en toedienen van i.v. Ig bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals hoge leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekte of trombotische episodes, patiënten met verkregen of aangeboren trombotische ziekten, patiënten die langdurig geïmmobiliseerd zijn geweest, patiënten met ernstige hypovolemie en patiënten met ziekten die de viscositeit van het bloed verhogen).

Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen dienen i.v. Ig-producten te worden toegediend met een zo laag mogelijke dosering en infusiesnelheid.

Acuut nierinsufficiëntie

Gevalen van acuut nierinsufficiëntie zijn gemeld bij patiënten die i.v. Ig-behandeling hebben ontvangen. In de meeste gevallen zijn risicofactoren geïdentificeerd, zoals een reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd hoger dan 65 jaar.

Parameters voor de nieren dienen voorafgaand aan de infusie van i.v. Ig te worden beoordeeld, in het bijzonder bij patiënten bij wie er naar medisch oordeel sprake is van een verhoogd risico op het optreden van acuut nierfalen, en dienen vervolgens met aangewezen tussenpozen te worden bepaald. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen, dienen i.v. Ig-producten voor zover haalbaar met een zo laag mogelijke infusiesnelheid en dosis te worden toegediend. In het geval van nierafwijkingen moet stopzetting van i.v. Ig worden overwogen.

Hoewel rapporten over nierdisfunctie en acute nierinsufficiëntie in verband worden gebracht met het gebruik van vele i.v. Ig producten die diverse hulpstoffen als sucrose, glucose en maltose bevatten, gaat het in de meeste gevallen om producten die sucrose bevatten als stabilisator. Bij risicopatiënten moet het gebruik van i.v. Ig-producten zonder dergelijke hulpstoffen worden overwogen. Panzyga bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Aseptisch meningitissyndroom (AMS)

Er is melding gemaakt van het voorkomen van aseptisch meningitissyndroom in samenhang met de I.v. Ig-behandeling. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de i.v. Ig-behandeling. Onderzoeken van de cerebrospinale vloeistof (CSV) zijn vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk uit de granulocyttaire reeks, en een verhoogd eiwitgehalte tot enkele honderden mg/dl.

AMS kan vaker optreden in combinatie met behandeling met hoge doses (2g/kg) i.v. Ig.

Bij patiënten met deze klachten en symptomen dient een grondig neurologisch onderzoek te worden uitgevoerd, inclusief onderzoek van de cerebrospinale vloeistof, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Stopzetting van de behandeling met i.v. Ig kan binnen een aantal dagen tot remissie van AMS leiden, zonder restverschijnselen.

Hemolytische anemie

I.v. Ig-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen fungeren als hemolysinen en die in vivo een coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline kunnen induceren; dit veroorzaakt, een positieve directe antiglobulinereactie (Coombstest) en in zeldzame gevallen hemolyse. Hemolytische anemie kan zich na i.v. Ig-behandeling ontwikkelen als gevolg van verhoogde sekwestratie van RBC. i.v. Ig-ontvangers moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/leukopenie

Er is na behandeling met i.v. Ig melding gemaakt van een voorbijgaande daling van het aantal neutrofielen en/of voorvallen van neutropenie, soms ernstig. Dit treedt gewoonlijk binnen enkele uren of dagen na de toediening van i.v. Ig op, met spontaan herstel binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Er is bij patiënten die met i.v. Ig worden behandeld melding gemaakt van niet-cardiogeene longoedeem [transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)]. De symptomen van TRALI zijn ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI treden gewoonlijk tijdens of binnen 6 uur na de infusie op, vaak binnen 1 tot 2 uur. Patiënten die met i.v. Ig worden behandeld, dienen daarom op TRALI te worden gecontroleerd en de infusie van i.v. Ig moet

onmiddellijk worden gestopt indien zich bijwerkingen van de longen voordoen. TRALI is een mogelijk levensbedreigende aandoening die onmiddellijk op de intensivereafdeling moet worden behandeld.

Interferentie met serologische tests

Na de toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van verschillende passief-overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt tot misleidende positieve resultaten bij serologische testen leiden.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocyten antigenen, bv. A, B of D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor allo-antistoffen tegen erythrocyten, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombstest).

Overdraagbare biologische agentia

Standaardmaatregelen om infecties als gevolg van de toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma te voorkomen zijn onder andere: selectie van donoren, controle van donaties en plasmapools op bepaalde infectiemarkers en het opnemen van effectieve productie stappen voor het inactiveren en elimineren van virussen. Desondanks kan de overdracht van infectieverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn bereid uit menselijk bloed of plasma. Het kan daarbij ook gaan om onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief bij virussen met een envelop zoals HIV, HBV en HCV, en voor de niet-omhulde virussen HAV en parvovirus B19.

De klinische ervaring ten aanzien van de mogelijke overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen is geruststellend. Ook wordt aangenomen dat de aanwezige antistoffen een belangrijke bijdrage leveren aan de virusveiligheid.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per injectieflacon van 100 ml, overeenkomend met 3,45% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins met verzwakte levende virussen

De toediening van immunoglobuline kan gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden de werking van vaccins met verzwakte levende virussen, tegen bijvoorbeeld mazelen, rodehond, de bof en waterpokken verminderen. Na de toediening van dit geneesmiddel moeten ten minste 3 maanden verstrijken vóór inenting met een vaccin van verzwakte levende virussen. Voor een vaccin tegen mazelen kan deze periode oplopen tot 1 jaar. Daarom dient bij patiënten die tegen mazelen worden ingeënt de antistoffenstatus te worden gecontroleerd.

Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica dient te worden vermeden.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties gelden zowel voor volwassenen als voor kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld in gereguleerde klinische onderzoeken en het dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat i.v. Ig-producten de placenta passeren, in toenemende mate

tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen duidt erop dat geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap, de foetus of het kind.

Borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap van de mens is niet vastgesteld in gereguleerde klinische onderzoeken en dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend bij moeders die borstvoeding geven. Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk. Men verwacht geen negatieve effecten op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Uit klinische ervaring met immunoglobulinen blijkt dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Panzyga heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen krijgen, dienen echter te wachten met rijden en het bedienen van machines totdat de bijwerkingen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die door normale humane immunoglobulinen zijn veroorzaakt (in afnemende frequentie), zijn (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige onderrug pijn
- reversibele hemolytische reacties, met name bij patiënten met bloedgroep A, B of AB, en (zelden) hemolytische anemie waarvoor transfusie nodig is
- (zelden) een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als bij eerdere toediening aan de patiënt geen overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen.
- (zelden) voorbijgaande huidreacties (inclusief cutane lupus erythematosus - frequentie niet bekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze trombose
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van verhoging van de serumcreatinineconcentratie en/of optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel komt overeen met de systeem-/orgaanklassen volgens MedDRA (SOC en voorkeursternniveau).

Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende overeenkomst: 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 orgaanklasse worden bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

Frequentie van bijwerkingen uit klinische studies met Panzyga:

MedDRA systeem/ orgaanklasse (SOC):	Bijwerking	Frequentie per infusie	Frequentie per patiënt
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolyse†, anemie, leukopenie	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ----- Aseptische meningitis, hypesthesie, duizeligheid	Vaak ----- Soms	Zeer vaak ----- Vaak
Oogaandoeningen	Oogpruritus	Soms	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	Soms	Vaak
Hartaandoeningen	Tachycardie	Soms	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Soms	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Soms	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ----- Braken, buikpijn, buikklachten	Vaak ----- Soms	Zeer vaak ----- Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, myalgie, skeletspierpijn of stijfheid	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ----- Koude rillingen, pijn in de borst, pijn, het koud hebben, asthenie, vermoeidheid, pruritus op de plaats van infusie	Vaak ----- Soms	Zeer vaak ----- Vaak
Onderzoeken	Toename hepatische enzymen	Soms	Vaak

† subklinische casus

De volgende bijwerkingen zijn gemeld op basis van postmarketingervaring met Panzyga
De frequentie van de op basis van de postmarketingervaring gemelde bijwerkingen kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Systeem-/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	Bijwerking (PT)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie, overgevoeligheid	Niet bekend
Psychische stoornissen	Angst	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hypesthesie, paresthesie, tremor	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest, dyspneu	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, nekpijn, pijn in de ledematen	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, borstklachten, pijn op de borst, vermoeidheid, het warm hebben, malaise	Niet bekend

Van de volgende bijwerkingen is gemeld dat ze optreden met een i.v. Ig-behandeling en dat ze ook kunnen optreden na de toediening van Panzyga:

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reactie, angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem
Voedings- stofwisselingsstoornissen	en Vochtoverbelasting, (pseudo)hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Agitatie, verwardheid, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Cerebrovasculair accident, coma, verlies van bewustzijn, convulsie, encefalopathie, migraine, spraakstoornis, fotofobie
Hartaandoeningen	Hartstilstand, angina pectoris, bradycardie, hartkloppingen, cyanose
Bloedvataandoeningen	Perifeer circulatoir falen, flebitis, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsfalen, apneu, acute respiratory distress syndrome (ARDS), longoedeem, bronchospasme, hypoxie, piepende ademhaling
Lever- en galaandoeningen	Verminderde leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Stevens-Johnson syndroom, epidermolyse, schilfering/verveling van de huid, eczeem, (bulleuze) dermatitis, alopecia
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	en Reactie op de plaats van injectie, opvliegers, griepachtige ziekte, rood aanlopen, oedeem, lethargie, brandend gevoel, hyperhidrosis
Onderzoeken	Positieve uitslage bij de directe Coombstest, valselijk verhoogde erytrocytensedimentatiesnelheid, zuurstofverzadiging afgenomen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zie rubriek 4.4 voor de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, zoals overgevoeligheidsreacties, trombo-embolie, acuut nierfalen, aseptische meningitissyndroom en hemolytische anemie.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn hetzelfde als bij 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; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, met name bij risicopatiënten, onder wie zuigelingen, ouderen of patiënten met hart- of nierfunctiestoornissen (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

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

Normaal humaan immunoglobuline bevat de IgG-antistoffen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt gewoonlijk bereid uit gepoold plasma afkomstig van niet minder dan 1000 donoren. De distributie van immunoglobuline G-subklassen komt vrijwel overeen met die in natuurlijk humaan plasma. Gepaste doses van dit geneesmiddel kunnen een abnormaal laag immunoglobuline G-niveau weer normaal maken.

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

Klinische studies

Bij 51 patiënten met primaire-immunodeficiëntiesyndromen werd een prospectief, open-label, niet-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd. De patiënten werden gerekruteerd in 3 leeftijdslagen (≥ 2 jaar en < 12 jaar oud, ≥ 12 jaar en < 16 jaar oud, en ≥ 16 jaar en ≤ 75 jaar oud). Het primaire eindpunt van het onderzoek was het percentage ernstige bacteriële infecties (SBI) per persoonsjaar tijdens de behandeling. Patiënten kregen gedurende dit onderzoek een totaal van 17 of 13 infusies met Panzyga, naargelang hun regelmatige behandelintervallen respectievelijk elke 3 of 4 weken waren. De dosis was 0,2-0,8 g/kg te infunderen bij toenemende infusiesnelheden tot maximaal 0,08 ml/kg/min. Twee patiënten kregen 4 SBI's. Met in totaal 50,2 patiëntenblootstellingsjaren was het resultaat van dit primaire eindpunt 0,08 SBI/patiëntenblootstellingsjaar met een bovengrens van het 99% betrouwbaarheidsinterval van 0,5. Ook de andere werkzaamheidsparameters berekend per patiëntenblootstellingsjaar, zoals andere infecties en dagen met gebruik van antibiotica, afwezigheid van school of werk en ziekenhuisopname door infectie, kwamen overeen met wat is gepubliceerd voor andere i.v. Ig's die eerder zijn ontwikkeld.

Dit onderzoek werd gevolgd door een uitbreidingsonderzoek dat werd uitgevoerd om de verdraagbaarheid van Panzyga te beoordelen wanneer toegediend bij hogere infusiesnelheden (van 0,08 ml/kg/min tot maximaal 0,14 ml/kg/min). In totaal werden 21 patiënten in het onderzoek opgenomen. Het product werd goed verdragen en alle patiënten voltooiden het onderzoek zoals gepland. Bij 2 kinderen en 2 volwassenen werden onderzoeksmedicatie-gerelateerde bijwerkingen gemeld; de vaakst gemelde bijwerkingen waren misselijkheid en hoofdpijn.

Bij 40 patiënten met immuuntrombocytopenische purpura werd een volgend prospectief, open-label, niet-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd met een duur van ten minste 12 maanden. Patiënten kregen gedurende 2 opeenvolgende dagen een dagelijkse dosis van 1 g/kg toegediend. Alternatieve respons (AR) volgens de EMA-richtlijn werd gedefinieerd als een toename in trombocytenaantal tot $\geq 30 \times 10^9/l$ en tot ten minste tweemaal het trombocytenaantal van bij de baseline, bevestigd op ten minste 2 afzonderlijke gelegenheden met een tussenpoos van ten minste 7 dagen, en afwezigheid van bloedingen. Bij 24 patiënten (66,7%) werd een AR waargenomen.

Complete respons (CR) volgens de EMA-richtlijn werd gedefinieerd als het bereiken van trombocytenaantallen van $\geq 100 \times 10^9/l$, waaraan moet worden voldaan op ten minste 2 afzonderlijke bezoeken met een tussenpoos van ten minste 7 dagen zonder nieuwe bloedingen. Bij 18 patiënten (50,0%) werd een CR waargenomen.

Verlies van AR/CR was van toepassing indien aan de criteria voor AR/CR werd voldaan, maar deze daarna verslechterde als een afname in trombocytenaantal tot $< 30 \times 10^9/l$ (AR) of $< 100 \times 10^9/l$ (CR), of een afname in trombocytenaantal tot minder dan tweemaal het aantal van bij de baseline of als optreden van bloedingen. Aangaande verlies van AR, hadden 11 van de 24 patiënten (45,8%) die aan de AR-criteria voldeden een verlies van respons. Verlies van CR werd gezien bij 14 van de 18 patiënten (77,8%) die aan de CR-criteria voldeden.

Voor veiligheidsinformatie verkregen uit klinisch onderzoek, zie rubriek 4.8.

Pediatrische patiënten

Er waren wat betreft bijwerkingen geen grote verschillen in het aandeel van kinderen of jongeren tot 18 jaar in vergelijking met volwassenen. Bijwerkingen gerelateerd aan de systeem/orgaanklasse 'Infecties en parasitaire aandoeningen' kwamen in alle leeftijdsgroepen het vaakst voor; ze werden echter

bij een hoger percentage kinderen en jongeren tot 18 jaar gemeld. Hetzelfde verschil werd opgemerkt voor de bijwerkingen onder 'Maagdarmselstoelstoelandoeningen'. Ook bij de bijwerkingen uit de systeem/orgaanklasse 'Huid- en onderhuidaandoeningen' werd een hoger percentage patiënten in de leeftijdsgroep van de kinderen opgemerkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Normaal humaan immunoglobuline is onmiddellijk en volledig beschikbaar na intraveneuze toediening in de circulatie van de patiënt.

Distributie

Het verdeelt zich relatief snel tussen het plasma en het extravasculaire vloeistof, na ongeveer 3-5 dagen is het evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

Eliminatie

Panzyga heeft een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 26-39 dagen. Deze halfwaardetijd kan variëren van patiënt tot patiënt, in het bijzonder bij primaire immunodeficiëntie.

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

Pediatrie patiënten

De resultaten van de farmacokinetische onderzoeken in de verschillende pediatrie leeftijdsgroepen worden samengevat in de volgende tabel, inclusief een vergelijking met volwassenen.

Overzicht van farmacokinetische kenmerken van totaal IgG voor Panzyga verdeeld in verschillende leeftijdsgroepen (mediaanwaarden)

Parameter	Eenheid	Pediatrie patiënten		Volwassenen	Alle leeftijdsgroepen
		Kinderen	Adolescenten		
		≥ 2 tot < 12 jaar	≥ 12 tot < 16 jaar	≥ 16 tot ≤ 75 jaar	
C_{max}	g/l	N= 13 18,6	N= 12 19,3	N= 26 17,1	N= 51 18,2
C_{min} [bereik]	g/l	10,7 [7,2-16,8]	9,3 [7,4-20,4]	10,1 [6,8-20,6]	9,9 [6,8-20,6]
AUC_{0-tau}	h•g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	dagen	36	33	37	36

Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij gevoelige patiënten met betrekking tot *Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen*.

Panzyga voldoet aan de minimale specificatiedrempel voor de werkzaamheid van antistoffen tegen mazelen van 0,36 x de norm van het *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). De dosering is gebaseerd op farmacokinetische berekeningen die rekening houden met het lichaamsgewicht, het bloedvolume en de halfwaardetijd van immunoglobulinen. Deze berekeningen voorspellen een:

- Serumtiter na 13,5 dagen = 270 mI.E./ml (dosis: 0,4 g/kg); dit biedt een veiligheidsmarge die meer dan twee keer zo groot is als de door de WHO vastgestelde beschermende titer van 120 mI.E./ml
- Serumtiter na 22 dagen ($t_{1/2}$) = 180 mI.E./ml (dosis: 0,4 g/kg)
- Serumtiter na 22 dagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mI.E./ml (dosis: 0,53 g/kg – profylaxe vóór blootstelling)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale stoffen van het menselijk lichaam.

In diverse niet-klinische onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie (cardiovasculaire, respiratoire en bronchospastische effecten, trombogene potentieel) en toxicologie (acute toxiciteit, lokale tolerantie) is de veiligheid van Panzyga aangetoond. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Dit is gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit. Onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren is niet uit te voeren vanwege de inductie, en interferentie door het ontwikkelen, van antilichamen tegen heterologe eiwitten. Omdat klinische ervaring geen bewijs verschaft voor carcinogeen potentieel van immunoglobulinen, werd geen experimenteel genotoxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek bij heterogene soorten uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd, en ook niet met andere i.v. Ig-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Het product kan gedurende 12 maanden bij temperaturen boven +8 °C en beneden +25 °C worden bewaard zonder in deze periode opnieuw in de koelkast te hoeven worden gezet. Het product moet worden weggegooid als het tijdens deze periode niet wordt gebruikt of na de uiterste houdbaarheidsdatum, wat eerder komt.

De datum waarop het product uit de koelkast werd genomen, moet op de buitenverpakking worden genoteerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:

1 g	in	10 ml	in een injectieflacon van 20 ml
2,5 g	in	25 ml	in een injectieflacon van 30 ml
5 g	in	50 ml	in een fles van 70 ml
6 g	in	60 ml	in een fles van 70 ml
10 g	in	100 ml	in een fles van 100 ml
3 x 10 g	in	3 x 100 ml	in een fles van 100 ml
20 g	in	200 ml	in een fles van 250 ml
3 x 20 g	in	3 x 200 ml	in een fles van 250 ml
30 g	in	300 ml	in een fles van 300 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De injectieflacons/flessen zijn gemaakt van type II-glas en afgesloten met een stop van broombutylrubber en verzegeld met aluminium flip-off-sluitingen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór gebruik moet het product op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing moet helder tot enigszins opaalkleurig of kleurloos tot lichtgeel zijn.

Niet gebruiken als de oplossing niet transparant is of een deel ervan is neergeslagen.

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

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

Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Germany

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117388

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2016

Datum van laatste verlenging: 04 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.9, 5.2, 6.4 en 6.6: 15 juli 2024