

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xembify 200 mg/ml oplossing voor subcutane injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (SCIg)

Eén ml bevat:

Humaan normaal immunoglobuline	200 mg
(zuiverheid: ten minste 98% is immunoglobuline type G (IgG))	

Elke injectieflacon van 5 ml bevat: 1 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 2 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 4 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 10 g humaan normaal immunoglobuline

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

IgG1 62%

IgG2 30%

IgG3 4,3%

IgG4 3,2%

Het maximale IgA-gehalte is 160 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donors.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor subcutane injectie.

De oplossing is helder tot licht opaalachtig en kleurloos of lichtgeel of lichtbruin.

Xembify heeft een osmolaliteitsbereik van ongeveer 280 tot 404 mOsmol/kg en een pH-bereik van 4,1 tot 4,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) bij wie profylactische antibiotica hebben gefaald of gecontra-indiceerd zijn.

- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom (MM).
- Hypogammaglobulinemie bij patiënten voor en na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vervangingstherapie moet worden gestart en gecontroleerd onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van immuundeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Vervangingstherapie

Het product dient subcutaan te worden toegediend.

Bij vervangingstherapie kan het nodig zijn de dosis voor elke patiënt individueel aan te passen, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische respons. De volgende doseringsschema's worden als richtlijn gegeven.

Het doseringsschema moet een dalspiegel van IgG (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 5 tot 6 g/l bereiken en ernaar streven binnen het referentie-interval van serum-IgG voor de leeftijd te blijven. Een oplaaddosis van ten minste 0,2 tot 0,5 g/kg (1 tot 2,5 ml/kg) lichaamsgewicht kan nodig zijn. Deze moet mogelijk over meerdere dagen worden verdeeld, met een maximale dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,15 g/kg lichaamsgewicht.

Nadat de steady-state IgG-spiegels zijn bereikt, worden met herhaalde tussenpozen onderhoudsdoses toegediend (ongeveer eenmaal per week) om een cumulatieve maandelijkse dosis van ongeveer 0,4 - 0,8 g/kg lichaamsgewicht te bereiken. Het kan nodig zijn de verschillende enkele doses op verschillende anatomische plaatsen te injecteren.

Dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in combinatie met de incidentie van infectie. Om het infectiepercentage te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en te streven naar hogere dalspiegels.

Ouderen

Omdat de dosis wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst van de hierboven genoemde aandoeningen, wordt aangenomen dat de dosis bij ouderen niet verschilt van die bij patiënten van 18 tot 65 jaar.

In klinische studies werd Xembify geëvalueerd bij 5 proefpersonen met PID >65 jaar en er waren geen specifieke dosisaanpassingen nodig om de gewenste serum IgG-spiegels te bereiken.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan de klinische uitkomst bij indicaties voor vervangingstherapie.

Xembify werd geëvalueerd bij 43 pediatrie proefpersonen met PID in de leeftijd van 2 tot en met 16 jaar, daarvan waren 28 proefpersonen 12 jaar of jonger. Er waren geen pediatrie specifieke dosisvereisten nodig om de gewenste serum IgG-spiegels te bereiken.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Subcutane infusie voor thuisbehandeling moet worden geïnitieerd en gecontroleerd door een gezondheidszorgprofessional die ervaren is in de begeleiding van patiënten voor thuisbehandeling. Er kunnen infuuspompen worden gebruikt die geschikt zijn voor subcutane toediening van immunoglobulinen. De patiënt of zorgverlener moet worden geïnstrueerd over het gebruik van een infuuspomp, de infusietechnieken, het bijhouden van het behandelingsdagboek, herkenning van en maatregelen die moeten worden genomen in geval van ernstige bijwerkingen.

Xembify kan worden geïnjecteerd in plaatsen zoals buik, dij, bovenarm en zijkant van de heup. De aanbevolen initiële infusiesnelheid hangt af van de individuele behoeften van de patiënt. Aanpassing van de infusiesnelheid en het infusievolume per infusieplaats is gebaseerd op de tolerantie van de persoon.

Het wordt aanbevolen om een initiële toedieningssnelheid van 10 ml/uur/infusieplaats te gebruiken. Indien goed verdragen (zie rubriek 4.4), kan de toedieningssnelheid met intervallen van ten minste 10 minuten worden verhoogd tot een maximum van 20 ml/uur/infusieplaats voor pediatrische patiënten en tot een maximum van 25 ml/uur/infusieplaats voor volwassenen voor de eerste twee infusies.

Indien goed verdragen (zie rubriek 4.4) bij twee infusies, kan de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd tot 35 ml/uur/infusieplaats.

Er kan meer dan één pomp tegelijk worden gebruikt. De hoeveelheid product die op een bepaalde plaats per infusie wordt toegediend, varieert. Bij zuigelingen en kinderen kunnen de infusieplaatsen om de 5-15 ml worden gewijzigd. Bij volwassenen kunnen doses van meer dan 30 ml worden verdeeld volgens de voorkeur van de patiënt. Er is geen limiet aan het aantal infusieplaatsen. Infusieplaatsen moeten ten minste 5 cm van elkaar verwijderd zijn. De infusieplaatsen moeten worden afgewisseld en botuitsteeksels moeten worden vermeden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4). Xembify mag niet intravasculair of intramusculair worden toegediend.

Patiënten die een anafylactische of ernstige systemische reactie hebben gehad op de toediening van humaan immunoglobuline.

IgA-deficiënte patiënten met antilichamen tegen IgA en een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor de behandeling met humaan immunoglobuline.

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 worden geregistreerd.

Als Xembify per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kunnen patiënten in shock raken.

De aanbevolen infusiesnelheid die wordt gegeven onder rubriek 4.2 moet nauwgezet worden gevolgd. Patiënten moeten gedurende de infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd en zorgvuldig worden geobserveerd op eventuele symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij patiënten die voor het eerst humaan normaal immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer van humaan normaal immunoglobuline-product wordt gewisseld of wanneer er een lange periode is verstreken sinds de vorige infusie.

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden vermeden door:

- het product aanvankelijk langzaam te injecteren (niet meer dan 25 ml/u/locatie);
- ervoor te zorgen dat patiënten gedurende de infusieperiode zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen. Met name patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met humaan normaal immunoglobuline, patiënten die zijn overgestapt van een alternatief immunoglobulineproduct of patiënten bij wie de vorige infusie al lang geleden is toegediend, dienen tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie te worden gecontroleerd om mogelijke bijwerkingen op te sporen.

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

In geval van bijwerkingen moet de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden stopgezet. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking. Allergische of anafylactische reacties vereisen onmiddellijke stopzetting.

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

Overgevoeligheid

Echte allergische reacties zijn zeldzaam. Deze kunnen met name optreden bij patiënten met anti-IgA-antilichamen die extra voorzichtig moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA-antilichamen, bij wie behandeling met subcutane IgG-producten de enige optie is, mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met Xembify worden behandeld.

In zeldzame gevallen kan humaan normaal immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline hadden verdragen.

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, zijn in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Patiënten moeten vóór gebruik van immunoglobulinen voldoende gehydrateerd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals het gebruik van oestrogenen, gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten met langdurige immobilisatieperioden, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, waaronder kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische gebreken en pijn op de borst, en moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra er dergelijke symptomen optreden.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Er is gemeld dat aseptisch meningitisyndroom kan optreden in combinatie met subcutane immunoglobulinebehandeling; de symptomen beginnen gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de behandeling. AMS kan vaker voorkomen bij vrouwen dan bij mannen. AMS wordt gekenmerkt door de volgende tekenen en symptomen: ernstige hoofdpijn, stijfheid van de nek, slaperigheid, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken. Patiënten die tekenen en symptomen van AMS vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek ondergaan, met inbegrip van CSF-onderzoeken, om andere gevallen van meningitis uit te sluiten. Stopzetting van de immunoglobulinebehandeling kan binnen enkele dagen leiden tot remissie van AMS zonder gevolgen.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van AMS. AMS kan vaker voorkomen bij hoge doses en/of snelle infusie.

Nierdisfunctie/nierfalen

Ernstige renale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunoglobuline, met name bij producten die sucrose bevatten (Xembify bevat geen sucrose). Deze bijwerkingen omvatten acuut nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale tubulaire nefropathie en osmotische nefrose. Factoren die het risico op niercomplicaties verhogen zijn, maar zijn niet beperkt tot, reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen, leeftijd boven 65 jaar, sepsis, hyperviscositeit en paraproteïnemie.

Ook patiënten met een nierfunctiestoornis dienen te worden gecontroleerd, met name patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie of met een risico op acuut nierfalen.

Interferentie met serologische tests

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de verschillende passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische tests.

Passieve overdracht van antilichamen tegen erytrocytenantigenen, bijv. A, B, D, kan sommige serologische tests op antilichamen tegen rode bloedcellen verstoren, bijvoorbeeld de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test). Bij hoge doses of bij bloedgroepen anders dan O kan hemolyse optreden en daarom wordt controle aanbevolen.

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma omvatten selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en het opnemen van effectieve productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma de mogelijkheid van overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als doeltreffend voor ingekapselde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C (HCV) virus, en voor het niet-ingekapselde hepatitis A-virus (HAV). De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen niet-ingekapselde virussen zoals het parvovirus B19.

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

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer Xembify aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te registreren om een verband te behouden tussen de patiënt en de batch van het product.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rodehond, bof en waterpokken gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden verminderen. Na toediening van dit geneesmiddel dient een interval van 3 maanden te verstrijken vóór vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins. In het geval van mazelen kan deze vermindering van de werkzaamheid tot 1 jaar aanhouden.

Daarom moet bij patiënten die het mazelenvaccin krijgen, de antilichaamstatus worden gecontroleerd.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties zijn van toepassing op zowel volwassenen als pediatrische patiënten.

Ouderen

De vermelde interacties zijn van toepassing op ouderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij de mens tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken en het dient daarom alleen met voorzichtigheid te worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.

Het is aangetoond dat immunoglobulineproducten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap of op de foetus en de pasgeborene.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene tegen pathogenen die via het slijmvlies binnendringen.

Vruchtbaarheid

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

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

Xembify heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, bijv. duizeligheid (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen ervaren, moeten wachten tot deze verdwijnen voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen af en toe optreden.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken, zelfs wanneer de patiënt geen overgevoeligheid voor eerdere toediening heeft vertoond.

Lokale reacties op infusieplaatsen: zwelling, pijn, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en uitslag kunnen vaak voorkomen.

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De veiligheid van subcutaan toegediend Xembify werd geëvalueerd in twee prospectieve, open-label, fase 3, niet-gecontroleerde multicenter studies bij 110 mannelijke of vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van 2-72 jaar met primaire immuundeficiëntie (PID) die eerder behandeld werden met IVIg/SCIg. Negenenveertig (49) proefpersonen deden mee aan de Noord-Amerikaanse studie en 61 proefpersonen aan de Europese studie.

In de twee onderzoeken stopten acht proefpersonen met het gebruik van Xembify vanwege bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren allemaal licht of matig van ernst, met uitzondering van aortaklepinsufficiëntie als gevolg van een aangeboren afwijking.

De onderstaande tabel is volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (SOC en voorkeursternniveau).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens 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 ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (alle niet-ernstig).

Frequentie van bijwerkingen met Xembify bij 1% of meer van de proefpersonen en per infusie in de klinische onderzoeken

MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per proefpersoon ^a (N=110 proefpersonen)	Frequentie per infusie ^b (N=4098 infusies)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	3 (2,7%) vaak	4 (0,0010) soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	4 (3,6%) vaak	4 (0,0010) soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	3 (2,7%) vaak	3 (0,0007) zelden
	Misselijkheid	2 (1,8%) vaak	2 (0,0005) zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Papel	2 (1,8%) vaak	2 (0,0005) zelden
	Jeuk	2 (1,8%) vaak	2 (0,0005) zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	3 (2,7%) vaak	3 (0,0007) zelden
	Rugpijn	3 (2,7%) vaak	3 (0,0007) zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lokale reactie op de infusieplaats	35 (31,8%) zeer vaak	125 (0,0305) vaak
	Pyrexie	2 (1,8%) vaak	4 (0,0010) soms
Onderzoeken	Verlaagde immunoglobuline G in het bloed	2 (1,8%) vaak	2 (0,0005) zelden

^a De frequentie per proefpersoon wordt berekend aan de hand van het aantal proefpersonen met bijwerkingen met uitzondering van infecties waarvoor ten minste een mogelijk causaal verband met Xembify bestond, gedeeld door het totale aantal proefpersonen.

^b De frequentie per infusie wordt berekend aan de hand van het aantal infusies geassocieerd met bijwerkingen met uitzondering van infecties waarvoor ten minste een mogelijk causaal verband met Xembify bestond, gedeeld door het totale aantal infusies.

Ervaringen na het op de markt brengen

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld en gemeld tijdens het gebruik van Xembify na het op de markt brengen: lokale reacties op de infusieplaats zoals erytheem en zwelling, dyspneu, vermoeidheid, pijn, misselijkheid en hoofdpijn. Het is niet altijd mogelijk om de frequentie van deze reacties betrouwbaar in te schatten.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten zijn naar verwachting dezelfde 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

De gevolgen van een overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor extravasculaire toediening, ATC-code: J06BA01

Werkingsmechanisme

Xembify levert een breed spectrum aan opsoniserende en neutraliserende immunoglobuline G (IgG) antilichamen tegen bacteriële, virale, parasitaire en mycoplasma-agentia en hun toxines. De rol van deze antilichamen en het werkingsmechanisme van Xembify zijn niet volledig bekend.

Farmacodynamische effecten

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

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die in de normale populatie aanwezig zijn. Het wordt meestal bereid uit gepoold plasma van niet minder dan 1000 donaties. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen die dicht in de buurt komt van die in natuurlijk humaan plasma. Adequate doses van dit geneesmiddel kunnen abnormaal lage immunoglobuline G-spiegels herstellen tot het normale bereik.

Klinische werkzaamheid bij PID

In de Europese studie werden in totaal 61 proefpersonen met primaire immunodeficiëntiesyndromen in de leeftijd van 2 tot 69 jaar gedurende maximaal 52 weken behandeld met Xembify. De gemiddelde dosis die elke week werd toegediend, was 125,5 mg/kg lichaamsgewicht. Daarmee werden tijdens de behandelingsperiode aanhoudende IgG-dalspiegels met een gemiddelde concentratie van 947,64 mg/dl bereikt. De proefpersonen kregen in totaal 3045 wekelijkse Xembify-infusies. Het jaarlijkse percentage van ernstige bacteriële infecties (SBI's) bedroeg 0,017 per patiënt-jaar (1-zijdige 99% bovenste betrouwbaarheidsgrens van 0,036), het betrof een patiënt met longontsteking die als

poliklinische patiënt met orale antibiotica werd behandeld, en waarbij binnen 4 dagen genezing volgde.

In de Noord-Amerikaanse studie werden in totaal 49 proefpersonen met primaire immunodeficiëntiesyndromen in de leeftijd van 2 tot 72 jaar gedurende maximaal 24 weken behandeld met Xembify. De gemiddelde dosis die elke week werd toegediend, was 178,9 mg/kg lichaamsgewicht. Daarmee werden tijdens de behandelingsperiode aanhoudende IgG-dalspiegels met een gemiddelde concentratie van 1244,84 mg/dl bereikt. De proefpersonen kregen in totaal 1053 wekelijkse Xembify-infusies. Het jaarlijkse percentage SBI's tijdens de behandeling met Xembify was 0,049 per patiënt-jaar (1-zijdige 99% bovenste betrouwbaarheids grens van 0,110), dit was een patiënt met sepsis als gevolg van een kattenbeet.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xembify zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten. Xembify werd geëvalueerd bij 28 pediatrische patiënten met PID in de leeftijd van 2 jaar tot en met 12 jaar en bij 15 pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar en jonger dan 17 jaar. Er waren geen verschillen in de farmacokinetische, veiligheids- en werkzaamheidsprofielen in vergelijking met volwassen proefpersonen. Er waren geen pediatrische specifieke dosisvereisten nodig om de gewenste serum IgG-spiegels te bereiken. Er werden geen verschillen waargenomen in de farmacodynamische eigenschappen tussen volwassen en pediatriche patiënten met PID in het onderzoek.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Xembify in alle subgroepen van de pediatriche populatie met primaire immunodeficiëntie bij te vroeg geboren en/of voldragen pasgeborenen (0-27 dagen) en bij zuigelingen en peuters (28 dagen tot 23 maanden). Zie 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen PID-proefpersonen >65 jaar en PID-proefpersonen van 18 tot 65 jaar. In de klinische studies werd Xembify geëvalueerd bij 5 patiënten met PID >65 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van Xembify worden de piekserumspiegels na ongeveer drie dagen bereikt.

Distributie

Wekelijkse dosering

In een klinische studie met Xembify (n = 61) in Europa bereikten de proefpersonen aanhoudende IgG-dalspiegels (mediaan 909,10 mg/dl) gedurende een periode van 52 weken bij toediening van mediane wekelijkse doses van 113,0 mg/kg lichaamsgewicht. Gegevens uit de klinische studie met Xembify tonen aan dat de serum IgG-dalspiegels kunnen worden gehandhaafd met doseringsschema's van 400 mg tot 848 mg/kg lichaamsgewicht/4 weken.

Samenvatting van steady-state dalconcentraties van totaal IgG tijdens het vorige doseringsschema en de SC-fasen (IgG-populatie)

	Dal tijdens de Vorige Fase van het Doseringsschema (mg/dl)	Dal tijdens de SC-fase (mg/dl)	
Statistiek	Gemiddelde dalwaarde ^a	Gemiddelde dalwaarde ^b	Gemiddelde dalverhouding, SC/vorige doseringsschema
n	59	59	59
Gemiddelde±SD	891,37±165,943	947,64 ± 150,262	1,078±0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
Mediaan	874,00	909,10	1,050
Min., max.	516,5, 1255,0	629,2, 1340,8	0,83, 1,54
Geometrisch gemiddelde	875,96	936,48	1,069

^a De gemiddelde dalwaarde in de Vorige Fase van het Doseringsschema wordt berekend als het gemiddelde van dalconcentraties terwijl de proefpersonen hun eerdere commerciële IgG-substitutiebehandeling krijgen.

^b De gemiddelde dalwaarde in de subcutane (SC) fase (tijdens de behandeling met Xembify) wordt berekend als het gemiddelde van de dalconcentraties bij de visites SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52 en SC#53.

De farmacokinetiek van Xembify werd geëvalueerd in het fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid bij 27 volwassen patiënten met PID. De farmacokinetische resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Farmacokinetische parameters van totaal IgG serum voor Xembify (PK-populatie)

Statistiek	Farmacokinetische parameters		
	AUC ₀₋₇ dagen (h*mg/dl)	C _{max} (mg/dl)	T _{max} (h)
n	27	27	27
Gemiddelde (SD)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Mediaan	172369,0	1080,0	68,80
Min., max.	132728, 250410	828, 1610	0,0, 166,8
Geometrisch gemiddelde	175002,1	1112,2	
90% CI voor geometrisch gemiddelde	165652,5, 184879,5	1055,1, 1172,4	

CI = betrouwbaarheidsinterval; CV = variatiecoëfficiënt; SD = standaardafwijking

Dosering eenmaal per week, tweewekelijks of vaker (2-7 keer per week)

Farmacokinetische (PK) karakterisering van tweewekelijkse of frequentere dosering van Xembify werd uitgevoerd met behulp van populatie PK-gebaseerde modellen en simulatie. Gegevens over de serum IgG concentratie bestonden uit 1841 monsters van 95 unieke pediatrische en volwassen proefpersonen met PID. Vergeleken met wekelijkse toediening voorspelden PK-modellen en simulatie dat toediening van Xembify op tweewekelijkse basis bij dubbele wekelijkse dosis resulteert in een overlappende IgG-blootstelling over een volledig interval van 2 weken. Bovendien voorspelden PK-modellen en simulatie dat voor dezelfde totale wekelijkse dosis Xembify-infusies die 2-7 keer per week worden gegeven (frequente dosering) ook een overlappende IgG-blootstelling gedurende het hele behandelingsinterval tot gevolg hebben.

Eliminatie

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen theoretische of waargenomen verschillen in de werking van immunoglobulinen bij kinderen in vergelijking met volwassenen.

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

Immunoglobulinen vormen een normaal bestanddeel van het menselijk lichaam. Niet-klinische gegevens laten geen speciaal risico voor mensen zien op basis van toxicologisch onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine (E640)
Polysorbaat 80 (E433)
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

Na opening van de injectieflacon wordt aanbevolen de oplossing onmiddellijk te gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
 - Xembify mag vóór de uiterste houdbaarheidsdatum gedurende maximaal 6 maanden worden bewaard bij temperaturen die niet hoger mogen zijn dan 25 °C.
 - Noteer in de daarvoor bestemde ruimte op de doos ("Weggooidatum") op de dag dat het product uit de koelkast wordt gehaald ófwel de datum 6 maanden vanaf die dag, ófwel de vervaldatum die op de kartonnen flap is gedrukt, afhankelijk van welke datum het eerst is.
 - Als het product bij kamertemperatuur is bewaard, mag het niet in de koelkast worden teruggeplaatst. Gebruik het product voor de "Weggooidatum" of gooi het weg.
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Dien Xembify zo snel mogelijk toe nadat het product uit de injectieflacon in een injectiespuit is overgebracht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5, 10, 20 of 50 ml oplossing in een heldere glazen injectieflacon met een chloorbutylstop, een aluminium verzegeling, een plastic dop en een krimpband die de intactheid van de verpakking garanderen.

Verpakkingsgrootten:

1 of 10 injectieflacons met 1 g humaan normaal immunoglobuline in 5 ml oplossing voor subcutane injectie

1, 10 of 20 injectieflacons met 2 g humaan normaal immunoglobuline in 10 ml oplossing voor subcutane injectie

1 of 20 injectieflacons met 4 g humaan normaal immunoglobuline in 20 ml oplossing voor subcutane injectie

1 of 10 injectieflacons met 10 g humaan normaal immunoglobuline in 50 ml oplossing voor subcutane injectie

Elke doos bevat 1, 10 of 20 injectieflacons Xembify en 1 patiëntenbijsluiter.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel moet vóór gebruik op kamertemperatuur of lichaamstemperatuur (20 °C tot 37 °C) worden gebracht.

Niet schudden.

Producten moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Oplossingen die verkleurd of troebel zijn of afzettingen bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gebruiksaanwijzing

Uitsluitend voor subcutane infusie.

Laat de oplossing vóór gebruik op kamertemperatuur of lichaamstemperatuur komen (20 °C tot 37 °C).

Niet schudden.

Volg de onderstaande stappen en gebruik een aseptische techniek om Xembify toe te dienen.

1. Inspecteer de injectieflacons: inspecteer op helderheid, kleur en uiterste gebruiksdatum.

2. Bereid de infusie voor:

Verzamel de benodigdheden: Xembify injectieflacon(s), hulpmaterialen, naaldencontainer, behandelingsdagboek/logboek van de patiënt en de infuuspomp.

Bereid een schone werkplek voor.

Was uw handen.

3. Verwijder de bescherm dop van de injectieflacon om het centrale gedeelte van de stop bloot te leggen.

4. Veeg de stop af met alcohol en laat drogen.

5. Gebruik een steriele injectiespuit en naald om Xembify op te zuigen door eerst een hoeveelheid lucht in de injectieflacon te injecteren die gelijk is aan de hoeveelheid Xembify die moet worden opgezogen. Zuig vervolgens het gewenste volume Xembify uit de injectieflacon. Herhaal deze stap als er meerdere injectieflacons nodig zijn om de gewenste dosis te bereiken. (Afbeelding 1)



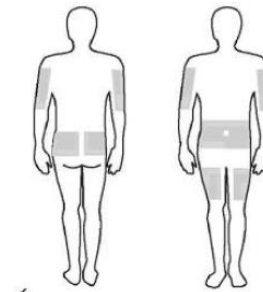
Afbeelding 1

6. Gebruik Xembify zo snel mogelijk om de mogelijke vorming van deeltjes veroorzaakt door gesiliconiseerde injectiespuiten te voorkomen.
7. Volg de instructies van de fabrikant voor het voorbereiden van de pomp en de toedieningsslang. Bereid de toedieningsslang voor door de slang/naald met Xembify te vullen om ervoor te zorgen dat er geen lucht in de slang of naald achterblijft.

8. Kies het aantal en de locatie van de injectieplaatsen. Wissel van plaats voor elke toediening. (Afbeelding 2)

Gebruik als infusieplaats voor Xembify de buik, dij, bovenarm, zij, rug en/of zijkant van de heup.

Vermijd gebieden waar botten zitten, littekens, gebieden met ontstekingen, oppervlakkige infectie of bloedvaten.



Afbeelding 2

9. Reinig de injectieplaats(en) met antiseptische oplossing met een cirkelvormige beweging waarbij u vanuit het midden van de injectieplaats naar buiten toe werkt. De injectieplaatsen moeten schoon, droog en ten minste 5 cm van elkaar verwijderd zijn. (Afbeelding 3)



Afbeelding 3

10. Pak de huid vast tussen 2 vingers (neem minstens 2,5 cm van de huid tussen uw vingers) en steek de naald onder een hoek van 90 graden in het subcutane weefsel. (Afbeelding 4)



Afbeelding 4

11. Controleer na het inbrengen van elke naald of de naald niet per ongeluk in een bloedvat is gestoken. Bevestig een steriele injectiespuit aan het uiteinde van de voorgevulde toedieningsslang en trek de zuiger terug. Als u bloed ziet, verwijder dan de naald en toedieningsslang en gooi deze weg. (Afbeelding 5)



Afbeelding 5

12. Herhaal de stappen voor het vullen en het inbrengen van de naald met een nieuwe naald, toedieningsslang en op een nieuwe infusieplaats. Zet de naald op zijn plaats vast door een steriel gaasje of transparant verband over de plaats aan te brengen.

13. Voor de eerste twee infusies begint de infusiesnelheid bij 10 ml per uur per infusieplaats. Indien dit goed wordt verdragen en er geen bijwerkingen optreden (zie rubriek 4.4), kan de snelheid elke 10 minuten worden verhoogd tot maximaal 20 ml per uur per infusieplaats voor kinderen en adolescenten, en 25 ml per uur per infusieplaats voor volwassenen. Indien dit goed wordt verdragen bij twee infusies, kan de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd tot 35 ml per uur per infusieplaats.

Zorg ervoor dat de infusieplaatsen ten minste 5 cm van elkaar verwijderd zijn voor patiënten van alle leeftijden. De zorgverlener moet beoordelen hoeveel infusieplaatsen er worden gebruikt. Bij volwassenen kunnen doses van meer dan 30 ml worden verdeeld volgens de voorkeur van de patiënt. Er is geen limiet aan het aantal infusieplaatsen.

Kinderen hebben een kleiner totaal volume nodig voor een specifieke dosis Xembify (mg/kg lichaamsgewicht) dan volwassenen. De zorgverlener kan kiezen voor een kleiner volume/locatie voor kinderen en/of minder infusieplaatsen om de beoogde totale dosis te bereiken, afhankelijk van de behoeften van het kind.

Het totale dosistotaal van Xembify wordt gedeeld door het gewenste volume (ml/plaats) om het aantal te gebruiken infusieplaatsen te verkrijgen.

14. Noteer informatie over de infusie (bijv. partijnummer, uiterste gebruiksdatum, dosis, datum, tijd, locatie(s) van de infusieplaats, bijwerkingen) in een patiëntbehandelingsdossier of infusielogboek.

15. Gooi de naald(en) en infusielijn(en) weg in een geschikte container. Volg de instructies van de fabrikant voor de opslag van de infuuspomp.

16. Gooi (een) gedeeltelijk gebruikte injectieflacon(s) weg.

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spanje

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

RVG 134522

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2025
Datum van laatste verlenging: 23 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 1 februari 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).