

Hizentra®, flexibele toediening voor een therapie op maat



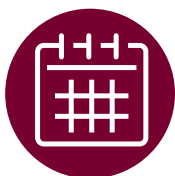
Verschillende levensfases van de patiënt
kunnen een aangepast en individueel
behandelingsschema vragen.

Flexibiliteit

Hizentra® biedt een antwoord op de noden en voorkeuren van elke patiënt, dankzij de flexibele toedieningsmogelijkheden:



Tijdstip en locatie



Frequentie
(dagelijks tot elke twee weken⁽⁶⁾)



Duur
(geen maximale infusiesnelheid, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt⁽⁶⁾)



Aantal prikplaatsen



Volume
(per infusie)

POMP: hoge infusiesnelheden en hoge volumes



- **Hoge infusiesnelheden** kunnen tijd besparen voor de patiënt⁽⁶⁾.
 - o Een behandeling met Hizentra® via een pomp biedt de mogelijkheid om te kiezen voor infusiesnelheden van 25ml/uur/plaats tot 100 ml/uur/plaats.
- **Hoog volume per toedieningsplaats** kan zorgen voor minder toedieningen per maand en minder prikplaatsen⁽⁶⁾.
 - o Hizentra® maakt het mogelijk om te kiezen voor een maximaal volume van 50 ml/toedieningsplaats. Bij zuigelingen en kinderen is het maximale volume 5-15 ml/toedieningsplaats.
- **Goed verdragen**: de hoge infusiesnelheden en hoge volumes per toedieningsplaats worden goed verdragen⁽⁶⁾.

MANUAL PUSH: eenvoud, comfort en controle



Manual Push biedt eenvoud, comfort en snelle infusietijden⁽²⁾.

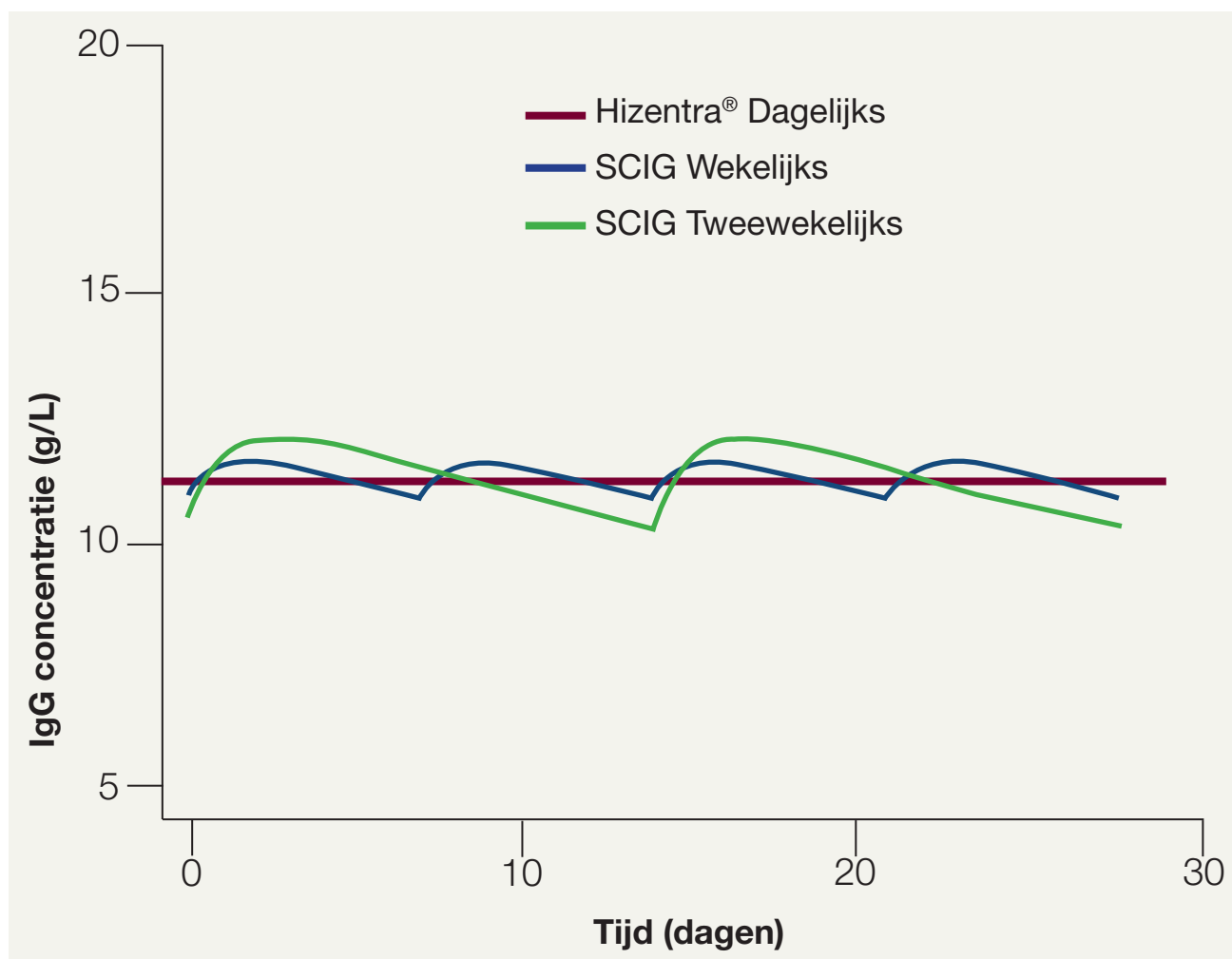
- **Infusiesnelheid tot 120 ml/uur/plaats**: een behandeling met Hizentra® via Manual Push laat infusiesnelheden toe van 30 ml/uur/plaats tot 120 ml/uur/plaats en hoger, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt⁽⁶⁾.
- **Goed verdragen**: de hoge infusiesnelheden per toedieningsplaats worden goed verdragen⁽⁶⁾.

Voordelen van een behandeling met Hizentra®

- Flexibele toediening
- Doeltreffende bescherming tegen infecties
- Wordt goed verdragen
- Biedt een verhoogde QoL (Quality of Life)

Flexibele toediening van Hizentra® biedt vergelijkbare serum IgG-levels⁽¹⁾

Mediane serum IgG levels bij dagelijkse, wekelijkse en tweewekelijkse toediening van Hizentra®



Grafiek aangepast van Sidhu J. et al. 2014. & Wasserman R. 2014

Farmacokinetische simulaties waarbij de steady-state concentratie-tijdprofielen van plasma-IgG worden vergeleken na dagelijkse, wekelijkse en tweewekelijkse toediening van subcutane immunoglobulines (SCIG) met Hizentra®, laten een vergelijkbare systemische blootstelling zien alsook vergelijkbare AUC*, Cmax** en Cmin*** waarden⁽²⁾.

IgG: immunoglobuline G

SCIG: subcutane immunoglobulines

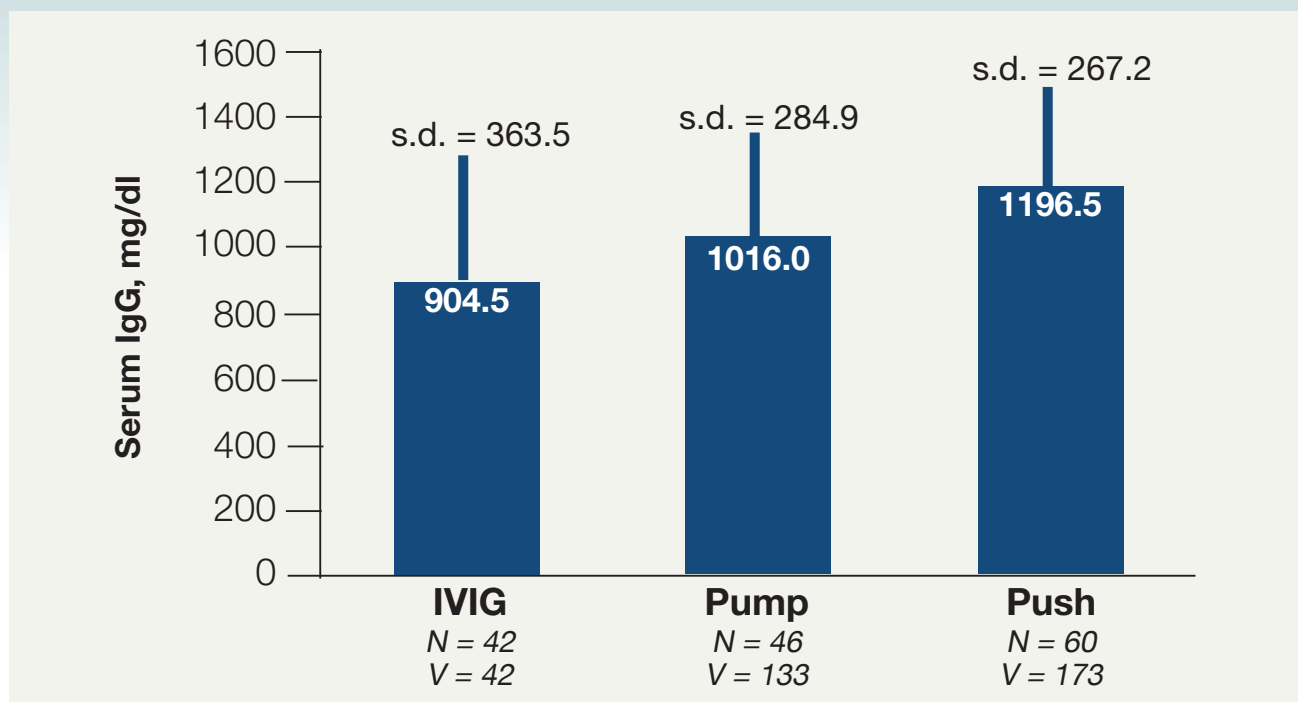
*AUC: Area Under the Curve

**Cmax: maximale concentratie

***Cmin: minimale concentratie

De behandeling met Hizentra® is doeltreffend in het beschermen van patiënten* tegen infecties

Gemiddelde steady-state serum IgG levels tijdens SCIG-behandeling liggen hoger dan IVIG-behandeling⁽²⁾.



Grafiek aangepast van Shapiro RS. 2013

Dit resulteert in

- Lagere incidentie van infecties⁽³⁾ ⁽⁷⁾ en lokale adverse events zijn mild en verdwijnen na een dag⁽⁷⁾
- Afname in aantal hospitalisaties omwille van infecties⁽³⁾ ⁽⁴⁾
- Afname in gebruik van antibiotica⁽³⁾ ⁽⁴⁾

*Het betreft hier patiënten met therapeutische indicaties Primaire immuundeficiënties (PID), Chronische lymfocytair leukemie (CLL), multipel myeloom (MM) en allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

De behandeling met Hizentra® wordt goed verdragen

Een behandeling met Hizentra® geeft een lage incidentie en lage graad van ernst van nevenwerkingen⁽³⁾ ⁽⁴⁾. De meeste nevenwerkingen vinden plaats op de toedieningsplaats (bv. pijn, huidreactie etc.)⁽²⁾ en leiden niet tot het stopzetten van de behandeling⁽³⁾.

De behandeling met Hizentra® biedt een verhoogde QoL (Quality of Life)

De flexibele dosering biedt de mogelijkheid om geïndividualiseerde doseringsschema's op te stellen, wat leidt tot groter **comfort** voor de patiënt⁽¹⁾.

De autonomie die gepaard gaat met de SCIG-behandeling, resulteert in een verhoogde QoL, zowel **HRQoL** (Health Related Quality of Life) als **TS** (Treatment Satisfaction)⁽⁵⁾.

We kunnen concluderen dat de SCIG-behandeling in het algemeen zorgt voor geïndividualiseerde zorg, wat resulteert in een verhoogde therapietrouw⁽³⁾.

Praktijk

Arthur – 17 jaar – 60 kg – sociaal actief leven

Posologie: 0,4 g / kg lichaamsgewicht / maand

Arthur is 17 jaar, weegt 60 kg en moet 6 g immunoglobulines / week krijgen		
	POMP	MANUAL PUSH
Week 1	30 ml in 1 uur en 30 minuten	Dag 1: 5 ml in 10 minuten Dag 2: 5 ml in 10 minuten Dag 3: 5 ml in 5 minuten Dag 4: 5 ml in 5 minuten Dag 5: 5 ml in 2,5 minuten Dag 6: 5 ml in 2,5 minuten
Week 2	30 ml in 52 minuten	Voor week 2 en verder: * 5 ml in 2,5 min 6 x per week OF 10 ml in 5 min 3 x per week OF 15 ml in 7,5 min 2 x per week
Week 3	30 ml in 52 minuten	
Week 4 en verder	30 ml in 36 minuten of minder*	

Toedieningssnelheid is afhankelijk van goeddunken van de patiënt en op basis van het oordeel van de zorgverleners⁽⁶⁾.

*Beste getolereerde infusiesnelheid voor Arthur vanaf week 4 is 50ml/uur/plaats met pomp en 120 ml/uur/plaats met manual push.

Sophie – 5 jaar – 20 kg – prikangst

Posologie: 0,4 g / kg lichaamsgewicht / maand

Sophie is 5 jaar, weegt 20 kg en moet 2 g immunoglobulines / week krijgen		
	POMP	MANUAL PUSH
Week 1	10 ml in 30 minuten	Dag 1: 5 ml in 10 minuten Dag 2: 5 ml in 10 minuten
Week 2	10 ml in 17 minuten	Dag 1: 5ml in 5 minuten Dag 2: 5ml in 5 minuten
Week 3	10 ml in 17 minuten	Voor week 3 en verder: * Dag 1: 5ml in 2,5 minuten Dag 2: 5ml in 2,5 minuten
Week 4 en verder	10 ml in 15 minuten of minder*	

Toedieningssnelheid is afhankelijk van goeddunken van de patiënt en op basis van het oordeel van de zorgverleners⁽⁶⁾.

*Beste getolereerde infusiesnelheid voor Sophie vanaf week 4 is 40ml/uur/plaats met pomp en 120 ml/uur/plaats met manual push.

Referenties

- (1) Sidhu J. et al. Enhancing Patient Flexibility of Subcutaneous Immunoglobulin G Dosing: Pharmacokinetic Outcomes of Various Maintenance and Loading Regimens in the Treatment of Primary Immunodeficiency. *Biol Ther* 2014, 4: 41-55.
- (2) Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatric Allergy Immunology* 2013; 24: 49–53.
- (3) Milota T. et al. Czech Hizentra® Noninterventional Study With Rapid Push: Efficacy, Safety, Tolerability, and Convenience of Therapy With 20% Subcutaneous Immunoglobulin. *Clinical Therapeutics* 2019, 41 (11): 2231-2238.
- (4) Walter G. et al. Delivery of subcutaneous immunoglobulin by rapid “push” infusion for primary immunodeficiency patients in Manitoba: a retrospective review. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2020, 16:34.
- (5) Martin A. et al. Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfusion Medicine* 2012, online publication.
- (6) SmPC Hizentra®, 08/2020
- (7) Wasserman R. Hizentra® for the treatment of primary immunodeficiency. *Expert Rev. Clin. Immunol* 2014, 10 (10): 1293-1307

Bijsluiter

Hizentra®, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie.

Naam van het geneesmiddel en farmaceutische vorm: Hizentra, 200 mg/ml-oplossing voor subcutane injectie. De oplossing is helder en lichtgeel of lichtbruin. Hizentra heeft een geschatte osmolaliteit van 380 mOsmol/kg. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Humane normale immunoglobuline (SCIg). Eén ml bevat: humaan plasma-eiwit 200 mg (zuiverheid: minstens 98% is immunoglobuline type G (IgG)). Verdeling van de IgG-subklassen (geschatte waarden): IgG1 69 %, IgG2 26 %, IgG3 3 %, IgG4 2 %. Het maximale IgA-gehalte bedraagt 0,050 mg/ml. Gemaakt uit plasma van menselijke donors. Hizentra bevat ongeveer 250 mmol/l (bereik: 210 tot 290) L-proline en is praktisch natriumvrij. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie samenvatting van de productkenmerken. **Therapeutische indicaties:** Substitutietherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) met: Primaire immunodeficiëntie syndromen met verminderde antilichaamproductie (zie samenvatting van de productkenmerken) hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfocytair leukemie (CLL), bij wie profylactische antibiotica niet hebben gewerkt of deze gecontra-indiceerd zijn ; Hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties bij patiënten met multipel myeloom (MM) ; Hypogammaglobulinemie bij patiënten voor en na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Immunomodulerende therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar): Hizentra is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) als onderhoudstherapie na stabilisatie met IVIg. **Dosering:** De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie. Behandeling moet worden ingezet en gecontroleerd onder supervisie van een zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie/CIDP met SCIg. *Volwassenen en kinderen (0-18 jaar): Substitutietherapie: Het geneesmiddel dient subcutaan toegediend te worden.* Bij substitutietherapie kan het nodig zijn de dosering per patiënt te individualiseren afhankelijk van de klinische reactie en serum IgG-dalconcentraties. De volgende doseringsschema's worden als richtsnoer gegeven. De doseringsschema's moeten IgG dalconcentraties (gemeten vóór de volgende infusie) bereiken van ten minste 5 tot 6 g/l en er naar streven om zich binnen het interval van serum IgG volgens leeftijd te bevinden. Een oplaaddosis van minstens 0,2 tot 0,5 g/kg (1,0 tot 2,5 ml/kg) lichaamsgewicht kan vereist zijn. Dit moet mogelijk worden verdeeld over verschillende dagen. Nadat constante IgG-niveaus bereikt zijn, worden onderhoudsdoses toegediend met herhaalde tussenpozen om een cumulatieve maandelijkse dosis van ongeveer 0,4 tot 0,8 g/kg (2,0 tot 4,0 ml/kg) lichaamsgewicht te bereiken. Het kan zijn dat elke enkelvoudige dosis op verschillende anatomische plaatsen dient geïnjecteerd te worden. Dalconcentraties moeten worden gemeten en samen met de klinische respons van de patiënt worden geëvalueerd. Afhankelijk van de klinische respons (bv. graad van infectie), kan aanpassing van de dosis en/of het dosisinterval worden overwogen om hogere dalconcentraties te bereiken. *Immunomodulerende therapie bij CIDP:* De behandeling met Hizentra wordt 1 week na de laatste IVIg-infusie gestart. De aanbevolen subcutane dosis is 0,2 tot 0,4 g/kg lichaamsgewicht per week toegediend in 1 of 2 sessies over 1 of 2 opeenvolgende dagen. De eerste subcutane dosis kan een 1:1 omrekening van de oude IVIg-dosis zijn (berekend als weekdosis). De wekelijkse dosis kan over kleinere doses worden verdeeld en in een gewenst aantal keren per week worden toegediend. Voor toediening om de twee weken moet de wekelijkse dosis van Hizentra verdubbeld worden. De dosis moet eventueel worden aangepast om de gewenste klinische respons te verkrijgen. Bij een aanpassing van de dosering moet de klinische respons van de individuele patiënt de voornaamste overweging zijn. Bij klinische achteruitgang mag de dosis worden verhoogd tot de aanbevolen maximumdosis van 0,4 g/kg/week. Een onderhoudstherapie met Hizentra bij CIDP werd niet onderzocht voor perioden langer dan 18 maanden. Pas de duur van een behandeling langer dan 18 maanden aan volgens de respons van de patiënt en de bewezen noodzaak tot voortzetting van de behandeling. *Pediatrische patiënten* De dosering bij kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) is niet anders dan bij volwassenen aangezien de dosering voor elke indicatie wordt gegeven op basis van lichaamsgewicht en aangepast wordt aan het klinische resultaat bij substitutietherapie-indicaties. Hizentra werd geëvalueerd bij 68 pediatrische patiënten met PID van 2 tot 12 jaar en bij 57 adolescenten van 12 tot 18 jaar. Er zijn geen pediatriesch-specifieke dosisvereisten die nodig waren om de gewenste serum IgG-concentraties te bereiken. Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische onderzoeken bij pediatriche patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar. *Ouderen:* Aangezien de dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht en wordt aangepast op basis van het klinische resultaat van de bovenvermelde aandoeningen wordt ervan uitgegaan dat de dosering bij ouderen niet verschilt van die bij patiënten van 18 tot en met 65 jaar. Hizentra werd geëvalueerd in klinische studies bij 13 patiënten met PID ouder dan 65 jaar en er zijn geen specifieke aanpassingen van de dosis vereist om de gewenste serum IgG-concentraties te bereiken. Hizentra werd geëvalueerd in klinische studies bij 61 patiënten met CIDP ouder dan 65 jaar en er zijn geen specifieke aanpassingen van de dosis vereist om het gewenste klinische resultaat te bereiken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de vermelde hulpstoffen. Patiënten met hyperprolinemie type I of II. Hizentra mag niet intravasculair worden toegediend. **Bijwerkingen: Samenvatting van veiligheidsprofiel:** Bijwerkingen zoals rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen soms voorkomen. In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk veroorzaken en in uitzonderlijke gevallen anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt niet overgevoelig is gebleken bij eerdere toediening. Lokale reacties op de plaats van toediening zijn: zwelling, pijn, roodheid, verharding, plaatselijk warm gevoel, jeuk, kneuzingen en huiduitslag. Voor veiligheid met betrekking tot infectieuze agentia, zie samenvatting van de productkenmerken. Tabelgegevens van bijwerkingen: Bijwerkingen (AR' s) werden verzameld tijdens klinische studies met Hizentra in 7 fase III-onderzoeken bij patiënten met primaire immunodeficiëntie (n=231), 2 fase IV-onderzoeken bij patiënten met PID (n=74), 1 fase III-onderzoek (n=115) en 1 extensiestudie (n=82) bij patiënten met CIDP (totaal N=502 patiënten; 260.646 infusies). De bijwerkingen die gerapporteerd werden in deze klinische onderzoeken zijn hieronder samengevat en gecategoriseerd volgens de MedDRA-Systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie per patiënt of per infusie is geëvalueerd aan de hand van volgende criteria: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en Zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequentie van spontaan gemelde bijwerkingen tijdens de postmarketingfase wordt gerangschikt in de categorie "niet bekend". Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie. Frequentie van bijwerkingen (ADR' s) die in verband gebracht worden met Hizentra, afkomstig uit klinische studies en de postmarketingbewaking – aantal meldingen per patiënt/per infusie: *Immuunsysteem-aandoeningen* : Soms/Zelden: Overgevoeligheid, Niet bekend/Niet bekend: Anafylactische reactie ; *Zenuwstelsel-aandoeningen* : Zeer vaak/Soms: Hoofdpijn, Vaak/Zelden: duizeligheid, migraine, Soms/Zelden: Tremor (waaronder Psycho-motorische hyperactiviteit), Soms/Zeer zelden: Aseptische meningitis, Niet bekend/Niet bekend: Brandend gevoel ; *Hartaandoeningen* : Soms/Zeer zelden: Tachycardie; *Bloedvat-aandoeningen* : Vaak/Zelden: Hypertensie, Soms/Zelden: Blozen, Niet bekend/Niet bekend: Embolische en trombotische voorvallen; *Maagdarmsstelsel-aandoeningen* : Vaak/Soms: Diarree, Buikpijn, Vaak/Zelden: Misselijkheid, Braken ; *Huid- en onderhuid-aandoeningen* : Zeer vaak/Soms: huiduitslag, Vaak/Zelden: Pruritis, Netelroos ; *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen* : Vaak/Soms: Musculoskeletale pijn, Gewrichtspijn , Soms/Zelden: Spierspasmen, Spierzwakte; *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* : Zeer vaak/Zeer vaak: Reactie op de plaats van infusie, Vaak/Soms: Vermoeidheid (waaronder Malaise), Koorts, Vaak/Zelden: Pijn op de borst, Griepachtige ziekte, pijn, Soms/Zelden: Rillingen (waaronder Hypothermie), Niet bekend/Niet bekend: zweervorming op de plaats van infusie ; *Onderzoeken* : Soms/Zelden: Verhoogde creatinine in bloed. *Pediatriche patiënten:* Klinische studies met Hizentra toonden een vergelijkbaar algeheel veiligheidsprofiel aan bij pediatriche en volwassen patiënten met PID. Hizentra werd niet geëvalueerd in klinische studies bij pediatriche patiënten met CIDP jonger dan 18 jaar. *Ouderen:* Bij ouderen kunnen dezelfde bijwerkingen optreden. De informatie van klinische studies wees niet op een verschil in veiligheidsprofiel tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten. De postmarketingervaring met Hizentra bij patiënten ≥ 65 jaar wijst al met al op eenzelfde veiligheidsprofiel in die leeftijdsgroep als bij jongere patiënten. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor details over de risicofactoren en voor de aanbevelingen inzake monitoring. 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 genees-middel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97 – B-1000 Brussel - Madou – Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring Straße 76, D-35041 Marburg, Duitsland – Hizentra 5 ml EU/1/11/687/001 – Hizentra 10 ml EU/1/11/687/004 – Hizentra 20 ml EU/1/11/687/010 **Op medisch voorschrift. Datum van herziening van de tekst:** 08/2020

CSL Behring

Bedrijvenlaan 11

B-2800 Mechelen

Tel. +32 (0)15 28 89 20

Fax. +32 (0)15 20 74 35

medinfobelgium@cslbehring.com

www.cslbehring.be

BEL-HIZ-0099 09/2020

V.U. P. Reygaert ; Bedrijvenlaan 11 B-2800 Mechelen

CSL Behring
Biotherapies for Life™