

## SAMENVATTING VAN VOORSCHRIJFINFORMATIE

In deze samenvatting is niet alle informatie opgenomen die nodig is voor veilig en effectief gebruik van VARIZIG®. Zie volledige voorschrijfinformatie voor VARIZIG.

**VARIZIG® (varicella zoster immunoglobuline [humaan]) uitsluitend voor intramusculaire toediening.**

**Steriele oplossing voor injectie**

**Eerste goedkeuring in de VS: 2012**

### -----RECENTE BELANGRIJKE WIJZIGINGEN-----

Dosering en toediening, Voorbereiding en hantering (2.1)

### -----INDICATIES EN GEBRUIK-----

VARIZIG is een varicella zoster immunoglobuline (humaan) geïndiceerd voor profylaxe na blootstelling bij personen met hoog risico (1). Groepen met hoog risico zijn:

- immuuncompromitteerde kinderen en volwassenen,
- pasgeboren baby's of moeders met varicella kort voor of na de bevalling,
- premature baby's,
- baby's van één jaar of jonger,
- volwassenen zonder bewijs van immuniteit,
- zwangere vrouwen.

Toediening van VARIZIG is bedoeld om de ernst van varicella te verminderen.

### -----DOSERING EN TOEDIENING-----

**Uitsluitend voor intramusculair gebruik.**

De dosering van VARIZIG is gebaseerd op lichaamsgewicht. Een enkelvoudige dosis VARIZIG wordt intramusculair toegediend volgens de aanbevelingen in de volgende tabel (2.1):

Gewicht van patiënt (kg)	Dosis (IE)	Aantal flacons
<2,0	62,5	0,5
2,1-10,0	125	1
10,1-20,0	250	2
20,1-30,0	375	3
30,1-40,0	500	4
>40,1	625	5

Gooi gedeeltelijk gebruikte flacons weg.

De intramusculaire dosis moet worden verdeeld en toegediend op twee plekken, afhankelijk van de omvang van de patiënt. Geef niet meer dan 3 ml per injectieplaats (2.2).

### -----DOSERINGSVORMEN EN STERKTEN-----

VARIZIG wordt geleverd als een steriele oplossing voor intramusculaire injectie en is verkrijgbaar in een flacon van 125 IE in 1,2 ml voor eenmalig gebruik (3).

### -----CONTRA-INDICATIES-----

- Anafylactische of ernstige systemische reacties op humane immunoglobulinen in de voorgeschiedenis (4).
- IgA-deficiënte patiënten met antistoffen tegen IgA en overgevoeligheid in de voorgeschiedenis (4).

### -----WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN-----

- Trombotische voorvallen (5.1)
- Coagulatiestoornissen (5.2)
- Overgevoeligheid (5.3)
- Overdraagbare infectiekiemen (5.4)

### -----BIJWERKINGEN-----

De meest voorkomende bijwerkingen in klinische onderzoeken zijn pijn op de injectieplaats (3%) en hoofdpijn (2%) (6).

Neem voor het melden van VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN contact op met Lareb op 073 64 69 700 of [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### -----INTERACTIES TUSSEN

#### GENEESMIDDELEN-----

- De werkzaamheid van vaccins met levend verzwakt virus kan verminderen door toediening van immunoglobuline; hervaccinatie is misschien nodig (7).

### -----GEBRUIK IN SPECIFIEKE POPULATIES-----

- Zwangerschap: Alleen gebruiken indien echt noodzakelijk (8.1)
- Moeders die borstvoeding geven: Voorzichtigheid dient betracht te worden (8.3)

Zie 17 voor INFORMATIE OVER HET ADVISEREN VAN PATIËNTEN

Herzien: [08/2016]

## VOLLEDIGE VOORSCHRIJFINFORMATIE: INHOUD\*

- 1 INDICATIES EN GEBRUIK
- 2 DOSERING EN TOEDIENING
  - 2.1 Voorbereiding en hantering
  - 2.2 Toediening
- 3 DOSERINGSVORMEN EN STERKTEN
- 4 CONTRA-INDICATIES
- 5 WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN
  - 5.1 Trombotische voorvallen
  - 5.2 Coagulatiestoornissen
  - 5.3 Overgevoeligheid
  - 5.4 Overdraagbare infectiekiemen
- 6 BIJWERKINGEN
  - 6.1 Ervaring uit klinisch onderzoek
- 7 INTERACTIES TUSSEN GENEESMIDDELEN
- 8 GEBRUIK IN SPECIFIEKE POPULATIES
  - 8.1 Zwangerschap
  - 8.2 Moeders die borstvoeding geven
  - 8.3 Pediatrisch gebruik
  - 8.4 Geriatrisch gebruik
  - 8.5 Immuuncompromitteerde patiënten

## 15 REFERENTIES

## 16 HOE GELEVERD/BEWAREN EN HANTEREN

16.1 Hoe geleverd

16.2 Bewaren en hanteren

## 17 INFORMATIE OVER HET ADVISEREN VAN PATIËNTEN

\*Rubrieken of subrubrieken die uit de volledige voorschrijfinformatie zijn gelaten worden niet genoemd

**10 OVERDOSERING**

**11 BESCHRIJVING**

**12 WERKING EN KLINISCHE FARMACOLOGIE**

12.1 Werkingsmechanisme

12.2 Farmacokinetiek

**14 KLINISCHE ONDERZOEKEN**

14.1 Zwangere vrouwen blootgesteld aan varicella zoster virus

14.2 Patiënten met hoog risico blootgesteld aan varicella zoster virus

## 1. INDICATIES EN GEBRUIK

VARIZIG® (varicella zoster immunoglobuline [humaan]) is geïndiceerd voor profylaxe tegen varicella infectie na blootstelling aan varicella bij personen met hoog risico. Groepen met hoog risico zijn:

- immuungecompromitteerde kinderen en volwassenen,
- pasgeboren baby's of moeders met varicella kort voor of na de bevalling,
- premature baby's,
- neonaten en baby's jonger dan een jaar,
- volwassenen zonder bewijs van immuniteit,
- zwangere vrouwen.

Toediening van VARIZIG is bedoeld om de ernst van varicella te verminderen. VARIZIG wordt zo snel mogelijk na blootstelling aan varicella zoster virus (VZV) toegediend, bij voorkeur binnen 96 uur voor de meeste effectiviteit.

- Er is geen overtuigend bewijs dat VARIZIG de incidentie van waterpokkeninfectie vermindert na blootstelling aan VZV.
- Er is geen overtuigend bewijs dat bestaande VZV-besmettingen kunnen worden beïnvloed door toediening van VARIZIG.
- Er is geen indicatie voor profylactisch gebruik van VARIZIG bij immunodeficiëntie kinderen en volwassenen wanneer varicella in de voorgeschiedenis voorkomt, tenzij de patiënt beenmergtransplantatie ondergaat.

## 2. DOSERING EN TOEDIENING

**Uitsluitend voor intramusculair gebruik.**

### 2.1. Voorbereiding en hantering

Elke flacon met VARIZIG bevat een minimale sterkte van 125 IE in 1,2 ml.

Breng VARIZIG op kamertemperatuur voor gebruik.

Inspecteer VARIZIG op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. Gebruik dit product niet als de oplossing troebel is of deeltjes bevat.

VARIZIG is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Gooi ongebruikte resten weg.

De dosering van VARIZIG is gebaseerd op lichaamsgewicht. Een enkelvoudige dosis VARIZIG wordt intramusculair toegediend volgens de aanbevelingen in tabel 1.

De minimale dosis van 62,5 internationale eenheden (IE) voor kleine baby's onder de twee kilogram lichaamsgewicht; de maximale dosis van 625 IE moet worden toegediend bij alle personen die meer dan 40 kilogram wegen.

**Tabel 1 Dosering en toedieningsvolume van VARIZIG**

Gewicht van patiënt		VARIZIG-dosis		Toedieningsvolume * (milliliter)
Kilogram	Pond	IE	Aantal flacons	
≤ 2,0	≤ 4,4	62,5	0,5	0,6
2,1-10,0	4,5-22,0	125	1	1,2
10,1-20,0	22,1-44,0	250	2	2,4
20,1-30,0	44,1-66,0	375	3	3,6
30,1-40,0	66,1-88,0	500	4	4,8
≥ 40,1	≥ 88,1	625	5	6,0

\*Extraheerbare volumes zijn bevestigd met een naald van 21 gauge volgens United States Pharmacopeia - General Chapters <1> Injections.

Overweeg een volledige tweede dosis VARIZIG voor patiënten met hoog risico die opnieuw zijn blootgesteld aan varicella meer dan drie weken na de eerste toediening van VARIZIG.

## 2.2. Toediening

### Uitsluitend voor intramusculair gebruik.

De intramusculaire dosis verdelen en toedienen op twee of meer plekken, afhankelijk van de omvang van de patiënt. Geef niet meer dan 3 ml per injectieplaats.

Injecteer in de deltaspier of de anterolaterale delen van de bovendij. Vanwege het risico op schade aan de ischiaszenuw mag het gluteaal gebied niet worden gebruikt als standaard injectieplaats. Gebruik alleen het bovenste buitenste deel als het gluteaal gebied moet worden gebruikt.

Om de overdracht van infectieuze agentia van de ene persoon op de andere te voorkomen, gebruikt u voor elke afzonderlijke patiënt een nieuwe wegwerpspuit en -naald.

## 3. DOSERINGSVORMEN EN STERKTEN

VARIZIG wordt geleverd als een steriele oplossing voor intramusculaire injectie en is verkrijgbaar in een flacon voor eenmalig gebruik van 125 IE. Elke flacon van 125 IE met VARIZIG bevat minder dan 156 milligram totaal eiwit, voornamelijk humaan immunoglobuline G (IgG). VARIZIG bevat geen conserveringsmiddelen en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. VARIZIG bevat geen kwik.

## 4. CONTRA-INDICATIES

- Mensen van wie bekend is dat ze anafylactische of ernstige systemische (overgevoeligheds)reacties hebben op humane immunoglobulinen mogen VARIZIG niet krijgen.
- IgA-deficiënte patiënten met antistoffen tegen IgA en overgevoeligheid in de voorgeschiedenis kunnen een anafylactoïde reactie krijgen.
- VARIZIG bevat minder dan 40 microgram IgA per milliliter.

## **5. WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN**

### **5.1. Trombotische voorvallen**

Trombotische voorvallen kunnen optreden tijdens of na behandeling met immunoglobulinen (1, 2, 3). Risicopatiënten zijn onder meer patiënten met in de voorgeschiedenis atherosclerose, meerdere cardiovasculaire risicofactoren, gevorderde leeftijd, verminderd hartminuutvolume, stollingsstoornissen, lange perioden van immobilisatie, en/of bekende/vermoede hyperviscositeit. Baselinebepalingen van bloedviscositeit bij patiënten met risico op hyperviscositeit, met inbegrip van patiënten met cryoglobulinen, chylomicronemie in nuchtere staat/zeer hoge triacylglycerolspiegels (triglyceriden), of monoklonale gammopathieën dienen te worden meegewogen.

### **5.2. Stollingsstoornissen**

VARIZIG mag uitsluitend intramusculair worden toegediend. Bij patiënten met ernstige trombocytopenie of een stollingsaandoening die een contra-indicatie zou zijn voor intramusculaire injecties mag VARIZIG alleen worden toegediend als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

### **5.3. Overgevoeligheid**

Ernstige overgevoelighedsreacties kunnen optreden na toediening van VARIZIG. VARIZIG moet worden toegediend in omstandigheden met toereikende apparatuur, medicatie en personeel dat is geoefend in het behandelen van overgevoeligheid, anafylaxie en shock. In geval van overgevoeligheid wordt de toediening van VARIZIG onmiddellijk stopgezet en toepasselijke behandeling ingesteld.

VARIZIG bevat sporen van IgA (minder dan 40 microgram per milliliter). Patiënten met bekende antistoffen tegen IgA hebben een grotere kans op ernstige overgevoeligheid en anafylactische reacties. VARIZIG is gecontra-indiceerd voor IgA-deficiënte patiënten met antistoffen tegen IgA en overgevoelighedsreacties in de voorgeschiedenis [*zie 4 CONTRA-INDICATIES*].

### **5.4. Overdraagbare infectiekiemen**

Omdat VARIZIG is vervaardigd uit menselijk plasma bestaat het risico dat er infectiekiemen worden overgebracht, bijvoorbeeld virussen, ziekteverwekkers van variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) en in theorie ook de ziekteverwekker van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD). Plasmadonoren worden gescreend op aanwezigheid van bepaalde infectieverwekkers, en het productieproces voor VARIZIG behelst ook de inactivatie en verwijdering van bepaalde virussen [*zie 11 BESCHRIJVING*]. Ondanks deze maatregelen kunnen producten vervaardigd uit menselijk plasma in principe toch ziekten overbrengen. Er zijn geen gevallen van virusziekten, vCJD of CJD in verband gebracht met het gebruik van VARIZIG.

Alle besmettingen die volgens de arts zouden kunnen zijn overgebracht via VARIZIG moeten worden gemeld bij Lareb op 073 64 69 700 of [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Bespreek de risico's en voordelen van dit product met de patiënt voordat u het toedient aan de patiënt [*zie 17 INFORMATIE OVER*

## 6. BIJWERKINGEN

De ernstigste bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken voor alle proefpersonen en patiënten (n=601) zijn pyrexie, misselijkheid en overgeven.

De meest voorkomende bijwerkingen (gerapporteerd door  $\geq 1\%$  van de proefpersonen) waargenomen in klinische onderzoeken voor alle proefpersonen en patiënten (n=601) zijn:

- pijn op de injectieplaats (3%),
- hoofdpijn (2%),
- huiduitslag (inclusief termen pruritus, rash, erythemateuze huiduitslag, vesiculaire huiduitslag en urticaria) (1%),
- vermoeidheid (1%),
- rillingen (1%),
- misselijkheid (1%).

Alle andere bijwerkingen traden op bij minder dan 1%.

### 6.1. Ervaring uit klinisch onderzoek

*Omdat klinische onderzoeken worden uitgevoerd onder zeer uiteenlopende omstandigheden kunnen de percentages van bijwerkingen die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken niet rechtstreeks worden vergeleken met de percentages uit klinische onderzoeken met andere geneesmiddelen en ze komen misschien niet overeen met de percentages die zijn waargenomen in de praktijk.*

Zeshonderdeen (n=601) mensen met hoog risico kregen intramusculair VARIZIG in twee klinische onderzoeken met zwangere vrouwen, zuigelingen, immuungecompromitteerde pediatrie en volwassen patiënten. De hoogste incidentie van bijwerkingen was bij zwangere vrouwen (n=166), waaronder pijn op de injectieplaats (7%), huiduitslag (inclusief termen pruritus, rash, erythemateuze huiduitslag, vesiculaire huiduitslag) (4%), hoofdpijn (3%) en vermoeidheid (2%). Alle andere bijwerkingen traden op bij 1% of minder van de proefpersonen in de klinische onderzoeken binnen elke groep met hoog risico. Een eenmalige incidentie van serumziekte (ongeveer één op de 600 patiënten die werden behandeld met VARIZIG) werd waargenomen bij een immuungecompromitteerde adolescente patiënt.

Er waren acht gerapporteerde bijwerkingen die verband hielden met de bloedstolling, te weten diepveneuze trombose (n=1), diffuse intravasale stolling (n=1), intracranieële bloeding (n=2), coagulopathie (n=2), intraventriculaire bloeding (n=1), en longbloeding (n=1) bij 621 proefpersonen in het open-label Expanded Access Protocol (EAP); het onderzoek was niet zo ontworpen dat er onderscheid kon worden gemaakt tussen bijwerkingen die waren toe te schrijven aan de onderliggende medische aandoening en bijwerkingen van VARIZIG.

## **7. INTERACTIES TUSSEN GENEESMIDDELEN**

De passieve overdracht van antistoffen bij toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid verminderen van vaccins met levend verzwakt virus zoals mazelen, rubella, bof en varicella. Stel vaccinatie met levend virus uit tot circa drie maanden na toediening van VARIZIG. Informeer de behandelend arts over de recente behandeling met VARIZIG zodat toepasselijke maatregelen kunnen worden getroffen [*zie 17 INFORMATIE OVER HET ADVISEREN VAN PATIËNTEN*].

## **8. GEBRUIK IN SPECIFIEKE POPULATIES**

### **8.1. Zwangerschap**

Er zijn geen zwangerschaps categorie C voortplantingsstudies met dieren uitgevoerd met VARIZIG. Het is ook niet bekend of VARIZIG foetale schade kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw, of de reproductiecapaciteit kan aantasten. VARIZIG mag alleen aan een zwangere vrouw worden gegeven als dat echt noodzakelijk is.

De veiligheid en werkzaamheid van VARIZIG zijn geëvalueerd voor profylaxe na blootstelling in klinische onderzoeken bij 166 zwangere vrouwen [*zie 6 BIJWERKINGEN en 14 KLINISCHE ONDERZOEKEN*].

### **8.2. Moeders die borstvoeding geven**

Het is niet bekend of VARIZIG overgaat in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in moedermelk, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer VARIZIG wordt toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft.

### **8.3. Pediatrisch gebruik**

De doseringsadviezen voor de behandeling van pediatrische patiënten zijn ingedeeld naar lichaamsgewicht [*zie 2 DOSERING EN TOEDIENING*].

De veiligheid en werkzaamheid van VARIZIG zijn geëvalueerd voor profylaxe na blootstelling in het Expanded Access Protocol (EAP) van VARIZIG met 374 pediatrische patiënten, inclusief immuungecompromitteerde pediatrische patiënten:

- 94 premature baby's en zuigelingen,
- 53 pasgeboren baby's,
- 45 zuigelingen en peuters,
- 176 kinderen en
- 43 adolescenten.

In het EAP waren de follow-upgegevens van 110 VARIZIG-behandelingen bij zuigelingen (inclusief pasgeboren baby's, premature baby's en zuigelingen <1 jaar) beschikbaar. Er werden drie ernstige infecties gerapporteerd, alle drie met >100 pokken/vlekken, één van de drie had ook longontsteking en een andere kreeg ook vermoedelijke varicella encefalitis.

#### **8.4. Geriatrisch gebruik**

In de klinische onderzoeken met intramusculair toegediend VARIZIG voor profylaxe na blootstelling waren niet voldoende geriatrische proefpersonen (65 jaar en ouder) geïnccludeerd om vast te kunnen stellen of zij anders reageren dan jongere proefpersonen.

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer VARIZIG wordt toegediend aan patiënten van 65 jaar en ouder die een verhoogd risico op trombotische voorvallen zouden kunnen hebben [zie 5 WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN]. Geef niet meer dan de aanbevolen doseringen, en VARIZIG mag uitsluitend intramusculair worden toegediend.

#### **8.5. Immungecompromitteerde patiënten**

In het EAP werden zowel volwassen (n=37) als pediatrie immungecompromitteerde proefpersonen (n=235) behandeld. Bij twaalf immungecompromitteerde proefpersonen ontstond klinische varicella en geen enkele proefpersoon ontwikkelde varicella pneumonitis; maar ten minste vijf van deze proefpersonen kregen volgens de rapporten wel gelijktijdig acyclovir, en als gevolg van onvolledige rapportage is het niet bekend of anderen ook acyclovir kregen.

### **10. OVERDOSERING**

Manifestaties van overdosering van intramusculair toegediend VARIZIG zijn naar verwachting pijn en gevoeligheid op de injectieplaats.

### **11. BESCHRIJVING**

VARIZIG® (varicella zoster immunoglobuline [humaan]) is een met oplosmiddel/reinigingsmiddel (solvent/detergent, SD) behandelde steriele vloeibare bereiding van gezuiverd humaan immunoglobuline G (IgG) met antistoffen tegen het varicella zoster virus (anti-VZV). VZV is de veroorzaker van waterpokken. VARIZIG wordt vervaardigd uit plasma dat is gedoneerd door gezonde gescreende donoren met hoge concentraties antistoffen tegen VZV, dat wordt gezuiverd via een chromatografische vervaardigingsmethode met een anionenuitwisselingskolom. Deze donorselectieprocedure includeert donoren met hoge titers tegen VZV vanwege recente natuurlijke besmetting met VZV, of vanwege terugkerende zoster infectie (gordelroos).

VARIZIG is bedoeld voor eenmalig gebruik en wordt intramusculair toegediend [zie 2 *DOSERING EN TOEDIENING*].

De potentie van het product wordt uitgedrukt in IE ten opzichte van de internationale referentiebereiding van anti-VZV immunoglobuline van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Elke flacon bevat 125 IE anti-VZV. VARIZIG wordt geformuleerd met 10% maltose en 0,03% polysorbaat 80. VARIZIG heeft een pH van 5,0-6,5 en bevat geen conserveringsmiddelen.

Er is melding gemaakt van tijdelijke aanwezigheid van antistoffen tegen proteïne S bij patiënten na VZV infectie (4). Er zijn lage concentraties antistoffen tegen proteïne S gerapporteerd bij VARIZIG.



Het donorplasma dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van dit product is getest aan de hand van een door de Amerikaanse FDA goedgekeurde nucleïnezuuramplificatietest (NAT) voor humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) en bleek negatief. Het plasma werd ook getest aan de hand van procesinterne NAT op hepatitis A-virus (HAV) en parvovirus B19 (B19) via mini-pool-NAT; de grenswaarde voor B19 in de vervaardigingspool is gesteld op maximaal  $10^4$  IE B19 DNA per milliliter.

In het vervaardigingsproces zijn twee stappen opgenomen die speciaal gericht zijn op virusklaring. De SD-stap (solvent/detergent) (met behulp van tri-n-butylfosfaat en Triton® X-100) is effectief in het inactiveren van enveloped (omhulde) virussen, zoals HBV, HCV en hiv-1. Virusfiltratie, met behulp van een Planova® 20N virusfilter, is effectief voor de verwijdering van virussen op basis van hun grootte, inclusief sommige niet-omhulde virussen. Deze twee stappen voor virusklaring zijn ontwikkeld om de productveiligheid te vergroten door reductie van het risico op overdracht van enveloped en niet-enveloped virussen. Naast deze twee specifieke stappen werd anionenuitwisselingschromatografie aangemerkt als processtap die bijdraagt aan de algehele potentie voor virusklaring van kleine niet-enveloped virussen.

De inactivatie en vermindering van bekende enveloped en niet-enveloped modelvirussen werden gevalideerd in laboratoriumstudies zoals weergegeven is in tabel 2. De virussen die werden geselecteerd voor de virusvalidatie studies met toegevoegd virus (virus-'spiking') vormen een weerspiegeling de klinisch relevante virussen die potentiële ziekteverwekkers in het product zijn. Daarnaast vertegenwoordigden ze een groot aantal fysicochemische eigenschappen teneinde de potentie voor algehele virus klaring in het bereidingsproces te demonstreren.

**Tabel 2 Waarden virusreductie (Log10) verkregen via validatiestudies**

Genoom	Enveloped			Niet-enveloped			
	RNA		DNA	RNA		DNA	
Virus	HIV-1	BVDV	PRV	HAV	EMC	MMV	PPV
Familie	retro	flavi	herpes	picorna		parvo	
Grootte (nm)	80-100	50-70	120-200	25-30	30	20-25	18-24
Anionenuitwisselingschromatografie (partitie)	Niet geëvalueerd			2,3	n.g.	3,4	n.g.
20N filtratie (exclusie op basis van grootte)	≥4,7	≥3,5	≥5,6*	n.g.	4,8	n.g.	4,1
Solvent/Detergent (inactivatie)	≥4,7	≥7,3	≥5,5	Niet geëvalueerd			
<b>Totaal reductie (log10)</b>	<b>≥9,4</b>	<b>≥10,8</b>	<b>≥11,1</b>	<b>2,3</b>	<b>4,8</b>	<b>3,4</b>	<b>4,1</b>

\*PRV werd tegengehouden door het pre-filter van 0,1 µm gedurende de virusvalidatie. Aangezien bij de vervaardiging een pre-filter van 0,1 µm wordt gebruikt vóór het 20N filter, wordt de geclaimde reductie van ≥5,6 geldig beschouwd.

Afkortingen:

HIV-1: humaan immunodeficiëntievirus-1; relevant virus voor humaan immunodeficiëntievirus-1 en model voor HIV-2

BVDV: bovien virale diarree virus; modelvirus voor hepatitis C-virus (HCV) en westnijlvirus (WNV)

PRV: pseudorabiës virus; model voor grote enveloped DNA-virussen, zoals herpes

HAV: humaan hepatitis A-virus; relevant virus voor HAV en model voor kleine niet-enveloped virussen in het

algemeen

EMC: encefalomyocarditis virus; relevant virus voor HAV en model voor kleine niet-enveloped virussen in het algemeen

MMV: murien minute virus; model voor humaan parvovirus B19 en model voor kleine niet-enveloped virussen in het algemeen

PPV: porcine parvo virus; model voor humaan parvovirus B19 en model voor kleine niet-enveloped virussen in het algemeen

n.g.: niet geëvalueerd

## 12. KLINISCHE FARMACOLOGIE

### 12.1. Werkingsmechanisme

VARIZIG biedt passieve immunisatie voor niet-immune personen die zijn blootgesteld aan VZV, om de ernst van varicella infecties te verminderen (5).

### 12.2 Farmacokinetiek

In een vergelijkend farmacokinetisch klinisch onderzoek kregen 35 vrijwilligers een intramusculaire dosis van 12,5 IE/kg VARIZIG (n=18) of het vergelijkingsmiddel VZIG (n=17) toegediend. De dosis van 12,5 IE/kg VZIG of VARIZIG werd gegeven aan proefpersonen uitgaande van de veronderstelling dat de potentie voor beide producten vergelijkbaar was. Voor de analyse van de bio-equivalentie werd een correctiefactor voor potentie toegepast (concentraties van VARIZIG werden vermenigvuldigd met 2,3) om te compenseren voor de hogere gemeten potentie van het vergelijkingsmiddel. De gemiddelde piekconcentratie ( $C_{max}$ ) van varicella antistoffen vond plaats binnen vijf dagen na toediening voor beide producten (tabel 3). In het klinische onderzoek liepen de baselinewaarden van antistoffen tegen VZV uiteen van 0 tot 720 mIE/ml, en daarom werden de baselinewaarden meegenomen in de farmacokinetische berekeningen, om een betere weerspiegeling van de geïndiceerde populatie te vormen. Na potentiecorrectie, baselinecorrectie, en exclusie van proefpersonen met baselinewaarden van antistoffen tegen VZV >200 mIE/ml, waren de twee producten farmacokinetisch vergelijkbaar.

**Tabel 3 Farmacokinetische vergelijking tussen VARIZIG en VZIG**

PK-parameters*	VARIZIG	VZIG	Ratio 90%- betrouwbaarheidsinterval
AUC <sub>0-28</sub> (mIExDag/ml)	2472 ± 970	2347 ± 535	84,1-124,6
AUC <sub>0-84</sub> (mIExDag/ml)	4087 ± 1620	3916 ± 964	82,0-125,6
$C_{max}$ (mIE/ml)	136 ± 66	138 ± 22	76,5-112,8
$T_{max}$ (dagen)	4,5 ± 2,8	3,3 ± 1,5	Niet van toepassing
$t_{1/2}$ ** (dagen)	26,2 ± 4,6	23,1 ± 8,6	Niet van toepassing

CL/F (ml/dag)	0,204 ± 0,045	0,199 ± 0,087	Niet van toepassing
------------------	---------------	---------------	---------------------

\* Potentie- en subgroep analyses werden geïmplementeerd voor farmacokinetische berekeningen. De proefpersonen in het onderzoek met verhoogde concentraties antistoffen tegen VZV bij baseline (>200 mIE/ml) in beide behandelgroepen werden buiten de farmacokinetische berekeningen gehouden.

\*\* De halfwaardetijd zal naar verwachting per patiënt verschillen.

## 14. KLINISCHE ONDERZOEKEN

### 14.1. Zwangere vrouwen blootgesteld aan varicella zoster virus

Een gerandomiseerd, open-label, multicenter, actief gecontroleerd klinisch onderzoek werd uitgevoerd met 60 zwangere vrouwen zonder immuniteit voor VZV bevestigd aan de hand van een latex-agglutinatie test. De proefpersonen werden als volgt gestratificeerd op basis van tijd sinds eerste blootstelling aan varicella: een tot vier dagen na blootstelling en, vijf tot 14 dagen na blootstelling. De vrouwen werden als volgt gerandomiseerd voor een van de drie onderzoeksgroepen:

- een enkelvoudige intraveneuze dosis van 125 IE/10 kg lichaamsgewicht tot een maximumdosis van 625 IE VARIZIG,
- een enkelvoudige intramusculaire dosis van 125 IE/10 kg lichaamsgewicht tot een maximumdosis van 625 IE VARIZIG of,
- een enkelvoudige intramusculaire dosis van 125 IE/10 kg lichaamsgewicht tot een maximumdosis van 625 IE VZIG (goedgekeurd vergelijkingsmiddel).

De proefpersonen werden 42 dagen gevolgd.

De incidentie van klinische varicella was vergelijkbaar in alle behandelgroepen met een totale incidentie van 33%; echter, in de subset van 28 proefpersonen met meer dan 24 uur blootstelling aan varicella was de incidentie van klinische varicella in de gecombineerde behandelgroepen 64%.

De gewogen gemiddelde scores voor constitutionele ziekte (CIS) (6) waren vergelijkbaar in alle groepen en geen van de proefpersonen had ernstige complicaties van varicella. Formele statistische vergelijkingen tussen groepen waren niet mogelijk vanwege het geringe aantal proefpersonen in elk behandelstratum en het ontbreken van overeengekomen vooraf gespecificeerde hypothesetoetsen.

### 14.2. Patiënten met hoog risico blootgesteld aan varicella zoster virus

Er werd een open-label, Expanded Access Protocol (EAP) ontwikkeld dat in de Verenigde Staten van Amerika werd uitgevoerd teneinde VARIZIG aan te kunnen bieden aan personen met hoog risico die waren blootgesteld aan varicella zoster virus (VZV). Hoewel de studie niet was opgezet om de werkzaamheid te evalueren, was de doelstelling van de studie de veiligheid en werkzaamheid van intramusculaire injectie van VARIZIG verder te beoordelen en bevestigen voor wat betreft het reduceren van de ernst van de complicaties van varicella-infecties in de geïndiceerde populaties met hoog risico. Aanvankelijk bleef inclusie beperkt tot behandeling met VARIZIG binnen 96 uur na blootstelling, maar het protocol werd aangepast en het

behandelbereik werd uitgebreid tot 10 dagen na blootstelling.

De incidentie van klinische varicella (waterpokkenlaesies) werd vergeleken met vooraf gedefinieerde historische referentiepercentages. De incidentie van ernstige varicella-complicaties, met inbegrip van longontsteking, encefalitis, ernstige varicella met >100 pokken, mortaliteit en alle complicaties werd ook geëvalueerd. De totale incidentie van klinische varicella werd geëvalueerd in een interim-analyse, van 10% (31/311) van de personen met hoog risico blootgesteld aan VZV en behandeld met VARIZIG voor alle gecombineerde populaties, van wie volledige of gedeeltelijke gegevens beschikbaar waren. Klinische varicella werd waargenomen bij 8,4% (13/154) van de immuungecompromitteerde pediatrie en volwassen patiënten, bij 6,8% (5/74) van de zwangere vrouwen, bij 14,8% (12/81) van de baby's en één gezonde volwassene (tabel 4). Klinische varicella kwam het meest voor na langdurige blootstelling aan VZV. In het uiteindelijke rapport werden de werkzaamheidsresultaten van de interim-analyse bevestigd (tabel 5). Daarnaast bleek uit een vergelijking van de incidentie van varicella op grond van behandelbereik dat behandeling tussen 5 en 10 dagen na blootstelling niet verschilde van behandeling binnen 96 uur.

**Tabel 4 Vergelijking van incidentie van varicella onder proefpersonen behandeld met VARIZIG ten opzichte van historische incidentie van varicella onder onbehandelde personen - Interim-analyse**

Populatie met hoog risico	Historische incidentie van varicella onder onbehandelde personen	n <sup>1</sup>	Incidentie van varicella onder proefpersonen behandeld met VARIZIG	95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde <sup>2</sup>
Zwangere vrouwen	70%	74	6,8% (n=5)	(2,2-15,1%)	<0,0001*
Immuungecompromitteerde patiënten	88%	154	8,4% (n=13)	(4,6-14,0%)	<0,0001*
Baby's	50%	81	14,8% (n=12)	(7,9-24,5%)	<0,0001*

<sup>1</sup> n = aantal doses VARIZIG voor varicella-profylaxe na blootstelling in werkzaamheidspopulatie.

<sup>2</sup> One sample tweezijdige exacte binomiaaltoets.

\* Statistisch significant ( $\alpha=0,05$ ).

**Tabel 5 Bijgewerkte samenvatting van incidentie van varicella onder proefpersonen behandeld met VARIZIG – Uiteindelijk rapport**

Populatie met hoog risico	Alle met VARIZIG behandelde proefpersonen		
	n <sup>1</sup>	Incidentie van varicella onder proefpersonen behandeld met VARIZIG	95%-betrouwbaarheidsinterval
Zwangere vrouwen	137	7,3% (n=10)	(3,6% - 13,0%)
Immuungecompromitteerde patiënten	269	4,5% (n=12)	(2,3% - 7,7%)
Baby's inclusief pasgeboren baby's, premature baby's en zuigelingen < 1 jaar	105	11,4% (n=12)	(6,1% - 19,1%)

<sup>1</sup> n = aantal doses VARIZIG voor varicella-profylaxe na blootstelling in werkzaamheidspopulatie.

## **15. REFERENTIES**

1. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*. 1994; 44:223-6.
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet*. 1986; 2:217-8.
3. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol*. 2000; 65:30-4.
4. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A et al. The Varicella-Autoantibody Syndrome. *Pediatr Res*. 2001; 50:345-52.
5. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007; 56(No. RR-4):1-30
6. Koren G, Money D, Boucher M, Aoki F, Petric M, Innocencion G et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(3):267-74

## **16. HOE GELEVERD/BEWAREN EN HANTEREN**

### **16.1. Hoe geleverd**

NDC 70504-0126-2: VARIZIG (varicella zoster immunoglobuline [humaan]) wordt geleverd als een steriele vloeistof met ongeveer 125 IE anti-VZV in een type 1 glazen buisflacon van 3 ml met een rubberen stopper van 13 mm en een flip-offverzegeling van 13 mm, en een bijsluiter in de verpakking.

### **16.2. Bewaren en hanteren**

Bewaar VARIZIG bij 2-8°C. Niet in de vriezer bewaren. Gebruik dit product niet na de vervaldatum.

## **17. INFORMATIE OVER HET ADVISEREN VAN PATIËNTEN**

Informeer patiënten over het volgende:

- VARIZIG is bedoeld om de ernst van waterpokkeninfecties te verminderen. Raadpleeg uw arts als u tekenen of symptomen krijgt van varicella.
- VARIZIG is vervaardigd met menselijk plasma en kan daarom infectiekiemen (zoals virussen) bevatten die ziekten kunnen veroorzaken.
- Het risico dat producten die zijn vervaardigd uit menselijk plasma een infectiekiem overbrengen, is teruggebracht doordat plasmadonoren worden gescreend op eerdere blootstelling aan bepaalde virussen, doordat het plasma wordt getest op aanwezigheid van bepaalde huidige virusinfecties, en doordat bepaalde virussen worden geïnactiveerd en/of verwijderd tijdens de vervaardiging.

- Ondanks deze maatregelen kunnen producten vervaardigd uit menselijk plasma in principe toch ziekten overbrengen.
- Er bestaat ook een mogelijkheid dat onbekende infectiekiemen aanwezig zijn in dergelijke producten.

Vertel patiënten dat mensen van wie bekend is dat ze ernstige, potentieel levensbedreigende reacties hebben op producten met menselijk immunoglobuline geen VARIZIG of andere producten met immunoglobuline mogen krijgen tenzij het risico gerechtvaardigd is.

Vertel patiënten dat mensen met IgA-deficiëntie antistoffen tegen IgA zouden kunnen ontwikkelen en ernstige, potentieel levensbedreigende allergische reacties kunnen krijgen.

- In geval van een allergische of anafylactische reactie dient de toediening onmiddellijk te worden stopgezet
- In geval van shock moet de geldende medische standaardbehandeling worden toegediend.

Vertel patiënten dat toediening van immunoglobuline de respons op vaccins met levend virus (zoals mazelen, bof, rubella en varicella) kan belemmeren, en instrueer ze dat ze hun immuniserende arts moeten inlichten over hun recente behandeling met VARIZIG.

VARIZIG® (varicella zoster immunoglobuline [humaan]) steriele oplossing voor injectie en alle producten van het merk Aptevo BioTherapeutics LLC, namen van producten, diensten en kenmerken, logo's, slogans zijn handelsmerken of geregistreerde handelsmerken van Aptevo BioTherapeutics LLC. Alle rechten voorbehouden.  
PLANOVA® is een geregistreerd handelsmerk van Asahi Kasei Medical Co., Ltd, TRITON® is een geregistreerd handelsmerk van Union Carbide Corporation.

Fabrikant:  
Aptevo BioTherapeutics LLC  
Berwyn PA, 19312  
Licentienummer VS 2054

Deelnummer: 1000965