

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flebogamma DIF 100 mg/ml oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

Een ml bevat:

Humane normale immunoglobuline.....100 mg
(zuiverheid van minstens 97% IgG)

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (geschatte waarden):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Het maximale IgA-gehalte bedraagt 100 microgram/ml.

Bereid uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof met bekend effect:

Een ml bevat 50 mg D-sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Het is een heldere of licht opalescente, en kleurloze of bleekgele oplossing.

Flebogamma DIF is isotoon, met een osmolaliteit van 240 tot 370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (2-18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen met verzwakte productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie, bij wie profylactische antibiotica faalden.
- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij multipel myeloompatiënten in de plateau fase die niet reageerden op pneumokokken-immunisatie.

- Hypogammaglobulinemie bij patiënten na een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).
- Aangeboren aids met recidiverende bacteriële infecties.

Immunomodulatie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (2-18 jaar) bij:

- Primaire immune trombocytopenie (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of vóór een chirurgische ingreep ter correctie van het aantal bloedplaatjes.
- Syndroom van Guillain-Barré.
- Ziekte van Kawasaki.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een vervangingstherapie moet worden gestart en gecontroleerd onder de supervisie van een arts met ervaring in de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema worden bepaald door de indicatie.

Bij vervangingstherapie kan het nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische reactie. De volgende doseringsschema's zijn richtlijnen.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalconcentratie te bereiken (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 5 tot 6 g/l. Na aanvang van de therapie duurt het drie tot zes maanden voordat een evenwichtstoestand ontstaat. De aanbevolen één keer te geven begindosis bedraagt 0,4 – 0,8 g/kg lichaamsgewicht (LG) gevolgd door ten minste 0,2 g/kg (LG) gegeven om de drie tot vier weken.

De vereiste dosis voor een dalconcentratie van 5 - 6 g/l ligt in de orde van 0,2 – 0,8 g/kg LG/maand. Het dosisinterval wanneer een *steady state* is bereikt, varieert van 3 - 4 weken.

De dalconcentraties moeten gemeten worden en beoordeeld worden in functie van de infectie-incidentie. Om de infectiegraad te beperken, kan het noodzakelijk zijn de dosis te verhogen en hogere dalconcentraties te overwegen.

Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie, bij wie profylactische antibiotica faalden; hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij multipel myeloompatiënten in de plateaufase die niet reageerden op pneumokokken-immunisatie; aangeboren aids met recidiverende bacteriële infecties

De aanbevolen dosis bedraagt 0,2 – 0,4 g/kg LG om de 3 – 4 weken.

Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

De aanbevolen dosis bedraagt 0,2 – 0,4 g/kg om de 3 – 4 weken. De dalconcentraties dienen boven de 5 g/l gehouden te worden.

Primaire immune trombocytopenie

Er bestaan twee alternatieve behandelingsschema's:

- 0,8 - 1 g/kg LG, op dag één gegeven; deze dosis kan eenmaal binnen 3 dagen worden herhaald
- 0,4 g/kg LG dagelijks gedurende 2 – 5 dagen.

De behandeling kan worden herhaald als er een terugval optreedt.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg LG/dag gedurende 5 dagen.

Ziekte van Kawasaki

Gedurende 2 – 5 dagen moet 1,6 – 2,0 g/kg LG in verdeelde doses worden toegediend of 2,0 g/kg LG als eenmalige dosis. Patiënten dienen gelijktijdig te worden behandeld met acetylsalicylzuur.

De aanbevolen doses worden vermeld in onderstaande tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntie	- begindosis: 0,4 – 0,8 g/kg LG - vervolgens: 0,2 – 0,8 g/kg LG	om de 3 - 4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 5 - 6 g/l
Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiëntie	0,2 – 0,4 g/kg LG	om de 3 - 4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 5 - 6 g/l
Aangeboren aids	0,2 – 0,4 g/kg LG	om de 3 - 4 weken
Hypogammaglobulinemie (< 4 g/l) bij patiënten na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie	0,2 – 0,4 g/kg LG	om de 3 - 4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van meer dan 5 g/l
Immunomodulatie:		
Primaire immune trombocytopenie	0,8 – 1 g/kg LG of 0,4 g/kg LG/dag	op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald 2 - 5 dagen lang
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg LG/dag	5 dagen lang
Ziekte van Kawasaki	1,6 – 2 g/kg LG of 2 g/kg LG	in doses verdeeld over 2 - 5 dagen, samen met acetylsalicylzuur in één dosis, samen met acetylsalicylzuur

Pediatrische patiënten

Flebogamma DIF 100 mg/ml mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar (zie rubriek 4.3).

De dosering voor kinderen en adolescenten (2-18 jaar) is niet verschillend van die voor volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie naar lichaamsgewicht wordt gegeven en op geleide van de klinische uitkomst van de bovengenoemde aandoeningen wordt aangepast.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Flebogamma DIF 100 mg/ml moet intraveneus worden geïnfundeed met een aanvangssnelheid van 0,01 ml/kg LG/min, gedurende 30 minuten. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan de snelheid worden opgevoerd tot 0,02 ml/kg LG/min gedurende een tweede tijdsbestek van 30 minuten. Als deze dosering weer goed wordt verdragen, kan de snelheid weer worden opgevoerd tot 0,04 ml/kg LG/min gedurende een derde tijdsbestek van 30 minuten. Als de patiënt de infusie goed verdraagt, kan de toedieningssnelheid elke 30 minuten met 0,02 ml/kg LG/min worden opgevoerd tot een maximum van 0,08 ml/kg LG/min.

Er is gemeld dat de frequentie van bijwerkingen door IVIg met de infusiesnelheid toeneemt. Tijdens de eerste infusies moet de infusiesnelheid laag zijn. Als er zich geen bijwerkingen voordoen, kan de infusiesnelheid voor volgende infusies langzaam worden opgevoerd tot de maximale snelheid. Bij patiënten die bijwerkingen ervaren, is het raadzaam om de infusiesnelheid bij volgende infusies te verlagen en de maximale snelheid te beperken tot 0,04 ml/kg LG/min of om IVIg met een concentratie van 5% toe te dienen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, met name bij patiënten met antilichamen tegen IgA.

Fructose-intolerantie (zie rubriek 4.4).

Aangezien bij baby's en jonge kinderen (0-2 jaar) erfelijke fructose-intolerantie (EFI) mogelijk nog niet vastgesteld is en mogelijk fataal kan zijn, mogen zij dit geneesmiddel niet toegediend krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sorbitol

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Bij personen met EFI, die ouder zijn dan 2 jaar, ontwikkelt zich een spontane afkeer voor fructosebevattend voedsel. Dit kan gepaard gaan met het optreden van symptomen (braken, maagdarfstoornissen, apathie, groeivertraging v.w.b. lengte en gewicht). Daarom moet van iedere patiënt een gedetailleerde anamnese worden afgenomen m.b.t. EFI voordat Flebogamma DIF wordt toegediend.

In geval van een onbedoelde toediening en het vermoeden van een fructose-intolerantie, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt, moet de normale glykemie worden hersteld en moet de orgaanfunctie worden gestabiliseerd door middel van intensieve zorg.

Interferenties met de bepaling van de bloedglucosegehalten zijn niet te verwachten.

Sommige ernstige bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan de infusiesnelheid. De onder rubriek 4.2 aanbevolen infusiesnelheid dient strikt te worden aangehouden. Gedurende de hele infusieperiode moeten patiënten strikt bewaakt en zorgvuldig geobserveerd worden op mogelijke symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker optreden

- bij hoge infusiesnelheid
- bij patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer van humaan normaal immunoglobulineproduct wordt gewisseld of wanneer lange tijd is verstreken sinds de vorige infusie.

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door:

- te controleren of patiënten niet gevoelig zijn voor humane normale immunoglobuline door het product aanvankelijk langzaam te injecteren (met een aanvangssnelheid van 0,01 ml/kg LG/min);
- ervoor te zorgen dat patiënten gedurende de hele infusieperiode zorgvuldig worden bewaakt op mogelijke symptomen. Met name patiënten die nog nooit eerder humane normale immunoglobuline hebben gehad, patiënten die voorheen een ander IVIg-product kregen of patiënten bij wie een lange periode is verstreken sinds de vorige infusie, moeten tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur daarna worden bewaakt om mogelijke bijwerkingen op te merken. Alle overige patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

In geval van bijwerkingen moet de toediening vertraagd of de infusie gestaakt worden.

De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerkingen.

In geval van shock moet een medische standaardbehandeling voor shock worden ingesteld.

Bij alle patiënten vereist de toediening van IVIg:

- adequate hydratatie voorafgaand aan de start van de infusie met IVIg;
- bewaking van de urineproductie;
- bewaking van de serumcreatinineniveaus;
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Ze kunnen optreden bij patiënten met anti IgA-antilichamen.

IVIg is niet aangewezen bij patiënten met selectieve IgA-deficiëntie als de IgA-deficiëntie de enige zorgwekkende afwijking is.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline leiden tot een daling van de bloeddruk met een anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humane normale immunoglobuline goed hadden verdragen.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische incidenten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze trombose. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge instroom van immunoglobuline bij risicopatiënten. Er moet dan ook voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij patiënten met overgewicht en patiënten met reeds aanwezige risicofactoren voor trombotische incidenten zoals hoge leeftijd, hoge bloeddruk, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische aanvallen, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen.

Bij patiënten met risico op trombo-embolische bijwerkingen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis.

Acuut nierfalen

Er zijn gevallen gemeld van acuut nierfalen bij patiënten die IVIg-therapie kregen. In de meeste gevallen konden risicofactoren worden aangewezen zoals reeds aanwezige nierinsufficiëntie, diabetes

mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

Bij verminderde nierfunctie moet stopzetting van de IVIg-therapie worden overwogen. Hoewel deze meldingen over nierdisfunctie en acuut nierfalen in verband worden gebracht met het gebruik van een groot aantal toegelaten IVIg-producten met verschillende hulpstoffen zoals sucrose, glucose en maltose, maken producten met sucrose als stabilisator een onevenredig deel uit van het totale aantal meldingen. Bij risicopatiënten kan het gebruik van IVIg-producten zonder deze hulpstoffen worden overwogen. Flebogamma DIF bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis.

Aseptisch meningitissyndroom (AMS)

Er werden gevallen van aseptisch meningitissyndroom gemeld in verband met IVIg-therapie. Bij stopzetting van de IVIg-therapie verdween het AMS na enkele dagen, zonder verdere gevolgen. Het syndroom doet zich meestal voor binnen enkele uren tot twee dagen na de toediening van IVIg. Bij analyse wordt de cerebrospinale vloeistof vaak positief bevonden voor pleiocytose tot meerdere duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk van de granulocyten, en verhoogde eiwitgehalten tot meerdere honderden mg/dl. AMS kan vaker voorkomen bij toediening van hoge doses IVIg (2 g/kg LG).

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen bloedgroepantilichamen bevatten, die als hemolysinen kunnen werken en *in vivo* het bedekken van rode bloedcellen met immunoglobuline kunnen veroorzaken, wat kan leiden tot een positieve rechtstreekse antiglobulinereactie (Coombs-test) en in zeldzame gevallen hemolyse. Na behandeling met IVIg kan hemolytische anemie ontstaan als gevolg van toegenomen sekwestratie van rode bloedcellen. Patiënten die IVIg ontvangen, moeten worden bewaakt op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8).

Interferentie met serologische tests

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

Passieve overdracht van antilichamen tegen erythrocytenantigenen, bijvoorbeeld A, B of D, kan interfereren met enkele serologische tests op antilichamen tegen rode bloedcellen zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma, zijn onder meer selectie van donoren, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor infectie en opname van doeltreffende productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor ingekapselde virussen zoals HIV, HBV en HCV, en voor de niet ingekapselde virussen HAV en parvovirus B19.

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

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

Post-autorisatie veiligheidsonderzoek

Een post-autorisatie veiligheidsonderzoek gaf een hoger percentage infusies aan die in verband gebracht konden worden met mogelijk gerelateerde bijwerkingen voor Flebogamma DIF 100 mg/ml in vergelijking met Flebogamma DIF 50 mg/ml (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Bij toediening van Flebogamma DIF aan pediatrische patiënten wordt geadviseerd een controle van de vitale functies van de patiënt uit te voeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Na toediening van immunoglobuline kan de doeltreffendheid van levende verzwakte virusvaccins zoals mazelen, rode hond, de bof en waterpokken gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden langer zijn dan normaal. Bij mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden. Patiënten die een mazelen-vaccin krijgen, moeten dan ook hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten

Verwacht wordt dat de voor volwassenen vermelde interacties ook door de pediatrische patiënten kunnen worden vertoond.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In gecontroleerde klinische studies is niet vastgesteld of dit geneesmiddel veilig is voor gebruik bij menselijke zwangerschap. Het geneesmiddel mag dan ook uitsluitend met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Het werd aangetoond dat IVIg-producten de placenta passeren, in toenemende mate vanaf het derde kwartaal. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de neonat.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen geeft aan dat er geen effecten op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

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

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verstoord worden door bepaalde bijwerkingen, zoals duizeligheid, waarmee het gebruik van Flebogamma DIF gepaard gaat. Patiënten

die tijdens de behandeling bijwerkingen ondervinden, dienen te wachten tot deze verdwijnen alvorens voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er kunnen af en toe bijwerkingen optreden zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige pijn in de onderrug.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline leiden tot een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, tot anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond.

Bij gebruik van normaal humaan immunoglobuline zijn gevallen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus - frequentie onbekend) waargenomen. Er werden gevallen van reversibele hemolytische reacties waargenomen, vooral bij patiënten met de bloedgroepen A, B en AB. In zeldzame gevallen, na een behandeling met hoge doses IVIg, kan zich hemolytische anemie voordoen waarbij een bloedtransfusie vereist is (zie ook rubriek 4.4).

Een verhoging van het serumcreatinineniveau en/of acuut nierfalen zijn waargenomen.

Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose.

Voor de veiligheid van overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Gerangschikte lijst van de bijwerkingen

Gedurende de klinische onderzoeken werd een frequentieverhoging van de bijwerkingen waargenomen die waarschijnlijk in verband staat met de verhoging van de infusiesnelheid (zie rubriek 4.2).

De onderstaande tabel komt overeen met de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (SOC en voorkeursterm).

De frequenties werden geëvalueerd aan de hand van 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 ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Frequentie van bijwerkingen in klinische studies met Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA- Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Influenza, infecties van de urinewegen	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bicytopenie leukopenie	Soms

MedDRA- Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid, radiculair syndroom, vasovagale syncope, tremor	Soms
Oogaandoeningen	Conjunctivitis, maculopathie, fotofobie	Soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn, vertigo	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Vaak
	Diastolische hypertensie, 'flushing' (opvliegers), hematoom, hypertensie, systolische hypertensie, trombose	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Postnasale drip, sinuspijn, piepende ademhaling	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Opgezette buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, diarree, flatulentie, braken	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne, ecchymose, erytheem, pruritus, huiduitslag	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn, myalgie	Vaak
	Artralgie, spierspasmen, spierkramp, nekpijn, pijn in armen en benen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn, pyrexie, rigor	Vaak
	Ongemak aan de borst, borstpijn, rillingen, vermoeidheid, gevoel van koude, zenuwachtigheid, influenza-achtige ziekte, aan infusie gerelateerde reactie, erytheem op de toedieningsplaats, pijn op de toedieningsplaats, reactie op de toedieningsplaats, malaise, perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	Verhoogde lichaamstemperatuur	Vaak
	Verlaagde systolische bloeddruk, verhoogde bloeddruk, verhoogde systolische bloeddruk, verlaagd hemoglobinegehalte, verhoogde hartslag	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen die zijn ondervonden na het op de markt brengen en sinds dit product werd goedgekeurd voor beide concentraties waren pijn op de borst, overmatig blozen, bloeddrukverhogingen en -verlagingen, malaise, dyspneu, misselijkheid, braken, pyrexie, rugpijn, hoofdpijn en koude rillingen.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsresultaten voor 4 pediatrische patiënten (van ≤ 17 jaar oud) die deelnamen aan de PID-studie en de resultaten voor de 12 kinderen (van 3 tot 16 jaar oud) die deelnamen aan de ITP-studie, werden geëvalueerd. Het aandeel van hoofdpijn, koude rillingen, pyrexie, misselijkheid, braken, hypotensie, verhoogde hartslag en rugpijn was bij kinderen hoger dan bij volwassenen. Cyanose werd bij één kind gemeld, maar niet bij volwassenen. Beoordelingen van vitale functies in klinische studies bij pediatrische patiënten gaven geen indicatie van een patroon van klinisch relevante veranderingen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, met name bij risicopatiënten waaronder oudere patiënten of patiënten met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Er is geen informatie vastgesteld over overdosering met Flebogamma DIF bij kinderen. Overdosering kan echter, evenals bij de volwassen patiënten, leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, zoals bij andere intraveneuze immunoglobulinen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Humane normale immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt meestal vervaardigd uit gepoold plasma van niet minder dan 1.000 donaties. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma.

Adequate doses humane normale immunoglobuline kunnen abnormaal lage immunoglobuline G-niveaus herstellen tot het normale bereik.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan vervangingstherapie is niet volledig verklaard maar omvat onder meer immunomodulatoire effecten.

Er zijn drie klinische studies uitgevoerd met Flebogamma DIF, één als vervangingstherapie bij patiënten met primaire immunodeficiëntie (bij zowel volwassenen als kinderen ouder dan 6 jaar) en twee voor immunomodulatie, bij patiënten met immuun trombocytopenische purpura (één bij volwassen patiënten en een andere bij zowel volwassenen als kinderen tussen 3 en 16 jaar).

In een post-autorisatie veiligheidsonderzoek dat 66 patiënten omvatte, vertoonde Flebogamma DIF 100 mg/ml een hoger percentage (18,46%, n=24/130) infusies die in verband gebracht konden worden met mogelijk gerelateerde bijwerkingen dan Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22%, n=3/135). Eén met Flebogamma DIF 100 mg/ml behandelde proefpersoon vertoonde echter bij alle infusies lichte episodes van hoofdpijn en een andere patiënt had 2 episodes van pyrexie bij 2 infusies. Het is goed om hierbij in overweging te nemen dat deze 2 proefpersonen hebben bijgedragen aan de hogere frequentie van infusies met reacties in deze groep. In beide groepen waren er verder geen proefpersonen met meer dan 1 infusie met bijwerkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Flebogamma DIF 100 mg/ml heeft een halfwaardetijd van ca. 34-37 dagen. Deze halfwaardetijd varieert van patiënt tot patiënt, met name bij primaire immunodeficiëntie.

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

Pediatrische patiënten

Er worden bij de pediatrische patiënten geen verschillen in farmacokinetische eigenschappen verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn onderzoeken naar toxiciteit voor eenmalige doses bij ratten en muizen uitgevoerd. De afwezigheid van sterfte in de niet-klinische onderzoeken die met Flebogamma DIF met doses tot 2500 mg/kg zijn uitgevoerd en de afwezigheid van bevestigde, relevante bijwerkingen met betrekking tot het ademhalings-, bloedsomloop- en het centraal zenuwstelsel van de behandelde dieren ondersteunen de veiligheid van Flebogamma DIF.

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses en naar toxiciteit bij de embryo en foetus zijn niet praktisch haalbaar vanwege de inductie van en interferentie met antilichamen. De effecten van het product op het immuunsysteem van de neonaat zijn niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

D-sorbitol
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

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons (vervaardigd uit type-II-glas) met 50 ml, 100 ml of 200 ml oplossing, met een chloorbutyl-rubberstop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing moet helder en licht opalescent en kleurloos of lichtgeel zijn. Geen oplossingen gebruiken die troebel zijn of bezinsel bevatten.

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

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

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

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

EU/1/07/404/006-008

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2007

Datum van laatste verlenging: 24 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).