

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intratect 50 g/l oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Eén ml bevat:

Humane normale immunoglobuline 50 mg (zuiverheid van ten minste 96% IgG)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 1 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 2,5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline

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

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%.

Het maximale IgA-gehalte is 900 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

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

Intratect heeft een pH van 5,0–5,6 en een osmolaliteit van 250–350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutie therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0–18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met een gestoorde productie van antilichamen
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel **bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (PSAF)*** of een IgG-gehalte in serum van < 4 g/l

* PSAF = onvermogen om ten minste een tweevoudige stijging in IgG-antilichaamtiter te bewerkstelligen tegen pneumokokkenpolysaccharide- en polypeptideantigeenvaccins

Immunomodulatie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0–18 jaar) bij:

- Primaire immuuntrombocytopenie (ITP), bij patiënten met een hoog bloedingsrisico of voorafgaand aan chirurgie om het bloedplaatjesgehalte te corrigeren
- Syndroom van Guillain-Barré
- Ziekte van Kawasaki (samen met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

4.2 Dosering en wijze van toediening

IVIg-therapie moet gestart en geobserveerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van immuunsysteemaandoeningen.

Dosering

De dosis en het doseringsschema hangen af van de indicatie.

Mogelijk moet de dosis individueel voor elke patiënt worden aangepast aan de hand van de klinische respons. Een op lichaamsgewicht gebaseerde dosis moet bij te lichte of te zware patiënten mogelijk worden aangepast.

De onderstaande doseringsschema's worden gegeven als leidraad.

Substitutietherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalspiegel (gemeten vóór het volgende infuus) te geven van minstens 6 g/l of binnen het normale referentiebereik voor de leeftijd van de patiëntengroep. De evenwichtstoestand (steady-state IgG-spiegels) wordt bereikt 3–6 maanden na het starten van de behandeling. De aanbevolen startdosis bedraagt 0,4–0,8 g/kg lichaamsgewicht eenmalig toegediend, gevolgd door minstens 0,2 g/kg om de 3–4 weken.

De dosis die nodig is om een IgG-dalspiegel van 6 g/l te bereiken, bedraagt ongeveer 0,2–0,8 g/kg/maand. Als de evenwichtstoestand is bereikt, bedraagt het doseringsinterval 3–4 weken. De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld samen met de incidentie van infectie. Om de frequentie van bacteriële infecties te verminderen, kan het nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar hogere dalspiegels.

Substitutietherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

De aanbevolen dosering bedraagt 0,2–0,4 g/kg om de drie tot vier weken.

IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld samen met de incidentie van infectie. De dosis moet zo nodig worden aangepast om optimaal bescherming te bieden tegen infecties. Bij patiënten met persisterende infectie kan een verhoging nodig zijn; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt vrij blijft van infecties.

Immunomodulatie bij:

Primaire immuuntrombocytopenie

Er zijn twee alternatieve behandelingsschema's:

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

De behandeling kan worden herhaald als zich een relaps voordoet.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (dosering kan worden herhaald als zich een relaps voordoet).

Ziekte van Kawasaki

2,0 g/kg moet als enkelvoudige dosis worden toegediend. De patiënten dienen gelijktijdig acetylsalicylzuur te krijgen.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

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

Onderhoudsdoses: 1 g/kg verdeeld over 1–2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.

Het behandelingseffect moet na elke cyclus worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling effectief is, moet langdurige behandeling plaatsvinden naar oordeel van de arts, op basis van de respons van de patiënt en van de respons op de onderhoudsdosis. De dosering en intervallen moeten mogelijk aan het individuele verloop van de ziekte worden aangepast.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

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

Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 tot 4 weken of 2 g/kg om de 4 tot 8 weken.

Het behandelingseffect moet na elke cyclus worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling effectief is, moet langdurige behandeling plaatsvinden naar oordeel van de arts, op basis van de respons van de patiënt en van de respons op de onderhoudsdosis. De dosering en intervallen moeten mogelijk aan het individuele verloop van de ziekte worden aangepast.

De doseringsaanbevelingen worden samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusen
<u>Substitutie therapie:</u>		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	Startdosis: 0,4–0,8 g/kg Onderhoudsdosis: 0,2–0,8 g/kg	om de 3–4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)	0,2–0,4 g/kg	om de 3–4 weken
<u>Immunomodulatie:</u>		
Primaire immuuntrombocytopenie	0,8–1 g/kg of 0,4 g/kg/d	op dag 1, eventueel eenmaal herhalen binnen 3 dagen gedurende 2–5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/d	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis in combinatie met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg Onderhoudsdosis: 1 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2–5 dagen om de 3 weken in verdeelde doses gedurende 1–2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	Startdosis: 2 g/kg Onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2–5 opeenvolgende dagen om de 2–4 weken of om de 4–8 weken in verdeelde doses gedurende 2–5 dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0–18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen omdat de dosering voor elke indicatie gegeven wordt op basis van het lichaamsgewicht en aan de klinische resultaten van de bovenstaande aandoeningen moet worden aangepast.

Leverinsufficiëntie

Er is geen bewijs beschikbaar om een dosisaanpassing nodig te maken.

Nierinsufficiëntie

Geen dosisaanpassing tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is; zie rubriek 4.4.

Ouderen

Geen dosisaanpassing tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is; zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Intratect moet intraveneus worden toegediend, waarbij de infusiesnelheid gedurende de eerste 30 minuten niet hoger mag zijn dan 0,3 ml/kg/uur. Zie rubriek 4.4. In geval van een bijwerking moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of het infuus worden stopgezet.

Indien die snelheid goed wordt verdragen, mag de toedieningssnelheid geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 1,9 ml/kg/uur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulines) of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 4.4 en 6.1).
- Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen tegen IgA hebben ontwikkeld, want toediening van een IgA-bevattend product kan leiden tot anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door:

- na te gaan of de patiënten niet gevoelig zijn voor humane normale immunoglobuline door het product eerst traag toe te dienen (0,3 ml/kg/uur, overeenkomend met 0,005 ml/kg/min),
- de patiënten zorgvuldig te observeren en daarbij te letten op eventuele symptomen gedurende de infuusperiode. Vooral patiënten die nog nooit humane normale immunoglobuline hebben gekregen, patiënten die van een ander IVIg-product overschakelen, of patiënten bij wie het lang geleden is dat het vorige infuus werd gegeven, moeten in een gecontroleerde zorgomgeving worden geobserveerd tijdens het eerste infuus en het eerste uur na het eerste infuus om eventuele bijwerkingen op te sporen en ervoor te zorgen dat er onmiddellijk een spoedbehandeling kan worden gegeven, mochten er problemen ontstaan. Alle andere patiënten moeten gedurende minstens 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Bij alle patiënten is bij IVIg-toediening het volgende vereist:

- adequate hydratatie voorafgaande aan de start van het IVIg-infuus
- observatie van het urinedebiet
- observatie van de serumcreatinineniveaus
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5)

Als er zich een bijwerking voordoet, dient men de infusiesnelheid te verlagen of het infuus stop te zetten. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking.

Infuusgerelateerde reactie

Sommige bijwerkingen (zoals hoofdpijn, opvliegers, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie) kunnen het gevolg zijn van de snelheid van het infuus. De aanbevolen infusiesnelheid die in rubriek 4.2 wordt vermeld, moet nauwkeurig worden aangehouden. Tijdens het infuus moeten de patiënten nauwlettend worden gemonitord en zorgvuldig worden geobserveerd op eventuele symptomen.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden

- bij patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, bij overschakeling van een ander product van humane normale immunoglobuline of als het lang geleden is dat het vorige infuus werd gegeven
- bij patiënten met een actieve infectie of onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten:

- met niet-detecteerbare IgA die anti-IgA-antilichamen hebben
- die eerdere behandeling met humane normale immunoglobuline verdragen hebben

In geval van shock dient de standaard medische behandeling voor shock te worden gegeven.

Trombo-embolie

Er is klinisch bewijs van een relatie tussen IVIg-toediening en trombo-embolische voorvallen, zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (waaronder beroerte), longembolie en diepveneuze trombose, waarvan men aanneemt dat deze voorvallen verband houden met een relatieve stijging van de viscositeit van het bloed door de hoge instroom van immunoglobuline bij risicopatiënten. Zorgvuldigheid dient in acht genomen te worden bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij patiënten met obesitas en bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals hogere leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaataandoeningen of trombotische episodes, patiënten met verworven of aangeboren trombofiele aandoeningen, patiënten met langer aanhoudende periodes van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met aandoeningen die de viscositeit van het bloed verhogen).

Bij patiënten met een risico voor trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten met een zo laag mogelijke infusiesnelheid en in een zo laag mogelijke dosis worden toegediend.

Acuut nierfalen

Bij patiënten die IVIg-behandeling kregen, zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld. In de meeste gevallen werden er risicofactoren geïdentificeerd, zoals reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdig toegediende nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd van boven de 65.

Voorafgaand aan het infuus met IVIg moeten de nierparameters worden beoordeeld, vooral bij patiënten bij wie een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van acuut nierfalen is vastgesteld, en opnieuw met passende tussenpozen. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen, moeten IVIg-producten met een zo laag mogelijke infusiesnelheid en in een zo laag mogelijke dosis worden toegediend. In geval van nierinsufficiëntie moet overwogen worden de IVIg-behandeling te staken.

Hoewel meldingen van een nierdisfunctie en acuut nierfalen gepaard gingen met het gebruik van vele van de geregistreerde IVIg-producten die verschillende hulpstoffen bevatten als sucrose, glucose en maltose, kwam dit disproportioneel vaker voor bij die producten die sucrose als stabilisator bevatten. Bij risicopatiënten moet het gebruik van IVIg-producten die deze hulpstoffen niet bevatten, overwogen worden. Intratect bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Het optreden van AMS is gemeld in combinatie met IVIg-behandeling.

Het syndroom begint over het algemeen binnen enkele uren tot 2 dagen na IVIg-behandeling. Onderzoeken van de cerebrospinale vloeistof (CSF) zijn vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk uit de granulocyttaire reeks, en een verhoogd eiwitgehalte tot enkele honderden mg/dl.

AMS kan vaker optreden in combinatie met hoge doses IVIg-behandeling (2 g/kg).

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek krijgen, met inbegrip van CSV-onderzoek, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Het staken van de IVIg-behandeling leidde binnen enkele dagen tot een remissie van AMS zonder sequelae.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen bloedgroepantilichamen bevatten die mogelijk optreden als hemolysines en die in vivo coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline kunnen veroorzaken, wat een positieve directe antiglobulinereactie (Coombs-test) en, in zeldzame gevallen, hemolyse kan veroorzaken. Hemolytische anemie kan zich ontwikkelen na IVIg-behandeling vanwege een verhoogde RBC-sequestratie. Personen die IVIg krijgen toegediend, moeten geobserveerd worden op klinische tekenen en symptomen van hemolyse. (Zie rubriek 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke afname van het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, zijn gemeld na behandeling met IVIg. Deze treden gewoonlijk binnen uren of dagen na IVIg-toediening op en verdwijnen vanzelf binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Bij patiënten die IVIg kregen, zijn een aantal meldingen geweest van acuut niet-cardiogeen longoedeem (transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)). TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI ontstaan gewoonlijk tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1-2 uur. IVIg-ontvangers moeten derhalve worden gemonitord en IVIg-infusie moet in geval van pulmonale bijwerkingen onmiddellijk worden gestopt. TRALI is een potentieel levensbedreigende aandoening die meteen behandeling op de intensive care vereist.

Interferentie met serologische tests

Na toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de verschillende passief getransfereerde antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot vals positieve resultaten bij serologische tests.

Passieve transmissie van antilichamen tegen erythrocytenantigenen, bijv. A, B en D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor antilichamen tegen rode bloedcellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van gebruik van geneesmiddelen die worden gemaakt van humaan bloed of plasma, zijn: selectie van de donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en implementatie van doeltreffende procédés om virussen te inactiveren/verwijderen. Maar desondanks kan de mogelijkheid van transmissie van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma. Dat geldt ook voor eventuele nog niet bekende of opkomende virussen of andere pathogenen.

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

Er is bemoedigende klinische ervaring over het uitblijven van transmissie van HAV of parvovirus B19 door immunoglobulines, en ook wordt aangenomen dat het gehalte aan antilichamen in belangrijke mate bijdraagt tot de virale veiligheid.

Pediatrische patiënten

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik vermeld voor volwassenen, gelden ook voor pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins van levende afgezwakte virussen

Toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van vaccins van levende verzwakte virussen zoals mazelen, rubella, bof en varicella verlagen gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden. Na toediening van dit geneesmiddel dient men 3 maanden te wachten vooraleer een vaccin van levende afgezwakte virussen toe te dienen. In het geval van het mazelenvirus, kan de beperking zelfs tot 1 jaar zijn. Bij patiënten die het mazelenvaccin krijgen, dient bijgevolg de antilichaamtiter te worden gecontroleerd.

Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica moet vermeden worden.

Pediatrische patiënten

De verwachting is dat zich bij pediatrische patiënten dezelfde interacties voordoen zoals genoemd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd naar de veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij toediening van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat IVIg-producten de placenta passeren, en dit in toenemende mate tijdens het derde trimester. De klinische ervaring met immunoglobulines geeft aan dat er geen schadelijke effecten op het verloop van de zwangerschap, de foetus en de pasgeborene verwacht worden.

Borstvoeding

Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd naar de veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij toediening van dit geneesmiddel aan moeders die borstvoeding geven. Immunoglobulines worden uitgescheiden in moedermelk. Er worden geen negatieve effecten verwacht voor de pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulines suggereert dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid dienen te worden verwacht.

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

Intratect heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens de behandeling, moeten wachten tot deze zijn verdwenen voordat ze een voertuig gaan besturen of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door humane normale immunoglobulines (in afnemende frequentie) omvatten (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn
- reversibele hemolytische reacties; in het bijzonder bij patiënten met bloedgroep A, B en AB en (zelden) hemolytische anemie waarbij transfusie nodig is
- (zelden) een plotselinge bloeddrukdaling en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, ook als de patiënt bij een vorige toediening geen blijk heeft gegeven van overgevoeligheid
- (zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus - frequentie onbekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepveneuze trombose
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van een verhoogd creatininegehalte in serum en/of het optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Vermoedelijke bijwerkingen gemeld in afgeronde klinische onderzoeken:

Er werden drie klinische studies uitgevoerd met Intratect (50 g/l): twee bij patiënten met een primaire immunodeficiëntie (PID) en één bij patiënten met immunotrombocytopenische purpura (ITP). In de twee PID-studies werden in totaal 68 patiënten behandeld met Intratect (50 g/l) en onderzocht op veiligheid. De behandelingsperiode bedroeg respectievelijk 6 en 12 maanden. De ITP-studie werd uitgevoerd bij 24 patiënten.

Deze 92 patiënten hebben in totaal 830 infusen van Intratect (50 g/l) gekregen, waarbij in totaal 51 bijwerkingen in de gegevensbank werden opgenomen.

Met Intratect 100 g/l is één klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met PID. Dertig (30) patiënten werden gedurende 3 tot 6 maanden behandeld met Intratect 100 g/l en onderzocht op veiligheid. Deze 30 patiënten kregen in totaal 165 infusen met Intratect 100 g/l, waarvan in totaal 19 infusen (11,5%) in verband werden gebracht met bijwerkingen.

De meeste van die bijwerkingen waren licht tot matig ernstig en genazen vanzelf. Tijdens de onderzoeken werden er geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-classificatie voor systeem/orgaanklasse (SOC en voorkeurstern).

De frequenties werden geëvalueerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, \leq 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie van bijwerkingen in klinische studies met Intratect (50 g/l), indicaties PID en ITP
(Frequenties worden berekend op basis van respectievelijk toegediende infusen (n=830) en behandelde patiënten (n=92).)

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm (PT))	Frequentie op basis van het aantal toegediende infusen (n=830)	Frequentie op basis van het aantal behandelde patiënten (n=92)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	(Lichte) hemolyse	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak	Zeer vaak
	Dysgeusie	Soms	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, oppervlakkige tromboflebitis	Soms	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, gastro-intestinale pijn	Soms	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Papuleuze rash	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie,	Vaak	Zeer vaak
	Rillingen, warm aanvoelen	Soms	Vaak
Onderzoeken	Verhoogde lichaamstemperatuur, positieve (indirecte en directe) Coombs-test	Soms	Vaak

Frequentie van bijwerkingen in een klinische studie met Intratect 100 g/l, indicatie PID

(Frequenties worden berekend op basis van respectievelijk toegediende infusen (n=165) en behandelde patiënten (n=30).)

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (MedDRA-voorkeursterm (PT))	Frequentie op basis van het aantal toegediende infusen (n=165)	Frequentie op basis van het aantal behandelde patiënten (n=30)
Immuunsysteemaandoeningen	Infusiegerelateerde reactie	Vaak	Vaak
	Overgevoeligheid	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak	Vaak
	Verstoorde tastzin	Soms	Vaak
Hartaandoeningen	Palpitaties	Vaak	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hyperemie, hypertensie	Soms	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn	Soms	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pijnlijke huid, huiduitslag	Soms	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, rugpijn, pijn in de botten	Vaak	Vaak
	Myalgie	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ongemak	Vaak	Zeer vaak
	Vermoeidheid, rillingen, hypothermie	Soms	Soms

Details van verdere spontaan gerapporteerde bijwerkingen:

Frequentie: niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Hartaandoeningen: angina pectoris

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: rigors

Immuunsysteemaandoeningen: anafylactische shock, allergische reactie

Onderzoeken: verlaagde bloeddruk

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: rugpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: dyspneu NOS

Bloedvataandoeningen: shock

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen voor Intratect liggen binnen het verwachte profiel voor humane normale immunoglobulines.

Pediatrische patiënten

Verwacht wordt dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten dezelfde zijn 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

Een overdosering kan leiden tot vochtverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij risicopatiënten zoals zuigelingen, oudere patiënten of patiënten met hart- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulines: normale humane immunoglobulines voor intravasculaire toediening, ATC-code: J06BA02

Humane normale immunoglobulines bevatten vooral immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humane normale immunoglobulines bevatten de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale bevolking. Doorgaans worden ze gemaakt van plasmapools van niet minder dan 1.000 donoren. De distributie van immunoglobuline G-subklassen is zeer vergelijkbaar met die in natief humaan plasma. Adequate doses van dit geneesmiddel kunnen een abnormaal laag immunoglobuline G-gehalte herstellen tot een normaal niveau.

Het werkingsmechanisme in andere indicaties dan substitutietherapie is niet volledig opgehelderd, maar omvat immunomodulerende effecten.

Pediatrische patiënten

Verwacht wordt dat de farmacodynamische eigenschappen bij pediatriese patiënten dezelfde zijn als bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Humane normale immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger.

Distributie

De immunoglobuline wordt vrij snel gedistribueerd tussen plasma en extracellulair vocht. Het evenwicht tussen de intra- en de extravasculaire compartimenten wordt bereikt na ongeveer 3-5 dagen.

Eliminatie

Intratect heeft een halfwaardetijd van ongeveer 27 dagen. De halfwaardetijd kan verschillen van patiënt tot patiënt, vooral bij primaire immunodeficiëntie.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulines zijn normale bestanddelen van het menselijke lichaam. Onderzoek van de toxiciteit van herhaalde doses en studies van de embryonale en foetale toxiciteit zijn onuitvoerbaar gezien de vorming van en interferentie met antilichamen. De effecten van het product op het immuunstelsel van de pasgeborene werden niet onderzocht.

Aangezien de klinische ervaring geen aanwijzingen oplevert dat immunoglobulines tumorverwekkende en mutagene effecten zouden hebben, worden experimentele studies, in het bijzonder bij andere diersoorten, niet noodzakelijk geacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, noch met andere IVIg-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml, 50 ml, 100 ml of 200 ml oplossing in een injectieflacon (Type II glas) met een stop (bromobutyl) en een dop (aluminium).

Verpakking met 1 injectieflacon met 20 ml, 50 ml, 100 ml of 200 ml oplossing.

Verpakking met 3 injectieflacons met 200 ml oplossing.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik worden opgewarmd tot kamer- of lichaamstemperatuur.

De oplossing moet helder of licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn. Troebele oplossingen of oplossingen met neerslag dienen niet te worden gebruikt.

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

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

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Duitsland
Tel.: + 49 6103 801 0
Fax: + 49 6103 801 150
E-mail: mail@biotest.com

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

RVG 32712

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 augustus 2008

Datum van laatste verlenging: 26 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2.1, 2.2, 4.2, 4.4, 4.6, 4.9, 5.2, 6.5 en 6.6: 28 mei 2023