

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flexbumin 200 g/l, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flexbumin 200 g/l is een oplossing die 200 g/l (20 %) totale proteïne bevat, waarvan ten minste 95 % bestaat uit humane albumine.

Een zak van 50 ml bevat 10 g humane albumine.

Een zak van 100 ml bevat 20 g humane albumine.

De oplossing is hyperoncotisch.

Hulpstof met bekend effect

Natrium 130-160 mmol/l

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere, lichtviskeuze vloeistof die bijna kleurloos, geel, amberkleurig of groen is.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Herstel en behoud van het circulerende bloedvolume in gevallen waarin volumedeficiëntie aangetoond is en het gebruik van een colloïde aangewezen is.

De keuze voor albumine eerder dan voor een kunstmatige colloïde is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt, gebaseerd op officiële aanbevelingen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De concentratie van het albuminepreparaat, de dosering en de infusiesnelheid moeten worden aangepast aan de vereisten van de patiënt.

Dosering

De vereiste dosis is afhankelijk van de grootte van de patiënt, de ernst van het trauma of de aandoening, en continue vloeistof- en proteïneverliezen. Metingen van een toereikend circulerend volume en niet van de albuminegehalten in plasma moeten worden gebruikt om de vereiste dosis te bepalen.

Als humane albumine moet worden toegediend, moet de hemodynamische toestand regelmatig worden gecontroleerd en gevolgd. Daartoe kunnen de volgende parameters behoren:

- arteriële bloeddruk en polsslag;
- centrale veneuze druk;
- pulmonale arteriële wiggedruk (PCW-druk);
- diurese;
- elektrolyten;

- hematocriet/hemoglobine;
- klinische tekenen van hartinsufficiëntie/respiratoire insufficiëntie (zoals dyspneu);
- klinische tekenen van een verhoogde intracraniale druk (zoals hoofdpijn).

Pediatrijsche patiënten

De veiligheid en efficiëntie van het gebruik van (humane) albumine bij pediatrijsche patiënten is niet vastgesteld in door bedrijven gesponsorde klinische onderzoeken.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Flexbumin 200 g/l bij kinderen. Daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven. In het algemeen dient het product alleen te worden toegediend aan deze personen indien de voordelen duidelijk opwegen tegen de potentiële risico's.

Wijze van toediening

Flexbumin 200 g/l kan rechtstreeks via intraveneuze weg worden toegediend, of kan ook worden verdund in een isotone oplossing (zoals glucose 5 % of natriumchloride 0,9 %). Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De infusiesnelheid moet worden aangepast aan de toestand van de patiënt en de indicatie. Bij plasmawisseling moet de infusiesnelheid worden aangepast aan de verwijderingssnelheid.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als allergische of anafylactische reacties vermoed worden, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet. Bij shock moet een medische standaardbehandeling voor shock worden ingesteld.

Albumine moet voorzichtig worden toegediend in gevallen waarin hypervolemie en de gevolgen ervan of hemodilutie een bijzonder risico voor de patiënt kunnen vormen. Voorbeelden van dergelijke gevallen zijn:

- gedecompenseerde hartinsufficiëntie;
- hypertensie;
- slokdarmvarices;
- longoedeem;
- hemorragische diathese;
- ernstige anemie;
- renale en postrenale anurie.

De colloïdaal-osmotische werking van humane albumine 200 g/l of 250 g/l bedraagt ongeveer viermaal die van bloedplasma. Bij toediening van geconcentreerde albumine is daarom voorzichtigheid geboden om een toereikende hydratatie van de patiënt te verzekeren. De patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd en gevolgd om circulatoire overbelasting en hyperhydratie te voorkomen.

Humanealbumineoplossingen van 200 tot 250 g/l bevatten betrekkelijk minder elektrolyten in vergelijking met humanealbumineoplossingen van 40 tot 50 g/l. Wanneer albumine toegediend wordt, moet de elektrolytenconcentratie van de patiënt worden gecontroleerd en gevolgd (zie "Dosering" in rubriek 4.2.) en moeten aangewezen maatregelen worden genomen om de elektrolytenbalans te herstellen of te behouden.

Flexbumin 200 g/l bevat natrium.

Zak van 50 ml:

Dit geneesmiddel bevat 149,5-184 mg natrium per zak, overeenkomend met 7,5-9,2 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Zak van 100 ml:

Dit geneesmiddel bevat 299-368 mg natrium per zak, overeenkomend met 15-18,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Albumineoplossingen mogen niet worden verdund met water voor injecties vanwege het risico op hemolyse bij de patiënt.

Als betrekkelijk grote volumes moeten worden vervangen, is het noodzakelijk de stollingsparameters en het hematocriet te controleren. Voorzichtigheid is geboden om een toereikende vervanging van andere bloedcomponenten (stollingsfactoren, elektrolyten, bloedplaatjes en rode bloedcellen) te verzekeren.

Hypervolemie kan optreden als de dosering en de infusiesnelheid niet aangepast zijn aan de circulatoire toestand van de patiënt. Bij de eerste klinische tekenen van cardiovasculaire overbelasting (hoofdpijn, dyspneu, bloedophoping in de halsader), of verhoogde bloeddruk, verhoogde veneuze druk en longoedeem moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet.

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Er zijn geen meldingen van virusoverdrachten met albumine die via vastgelegde processen geproduceerd wordt volgens specificaties van de Europese Farmacopee.

Het wordt ten zeerste aanbevolen de naam en het chargenummer (lot) van het product te noteren, telkens wanneer Flexbumin 200 g/l toegediend wordt aan een patiënt, om zo het verband tussen de patiënt en het chargenummer van het product te behouden.

Pediatrische patiënten:

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Flexbumin 200 g/l bij kinderen. De algemene waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing op pediatrische patiënten.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd tussen Flexbumin 200 g/l en andere geneesmiddelen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van Flexbumin 200 g/l voor gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies. Klinische ervaring met albumine toont echter aan dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap, of op de foetus en het pasgeboren kind. De effecten van humane albumine op de vruchtbaarheid werden niet bestudeerd.

Borstvoeding

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Flexbumin niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van humane albumine op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

Er zijn geen studies met Flexbumin 200 g/l uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren.

Experimentele dierstudies zijn ontoereikend om de veiligheid van het product te beoordelen met betrekking tot de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Humane albumine is echter een normaal bestanddeel van humaan bloed.

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

Flexbumin 200 g/l heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Milde reacties, zoals blozen, urticaria, koorts en misselijkheid komen zelden voor met humane albumine oplossingen. Deze reacties verdwijnen normaal gesproken snel wanneer de infusiesnelheid wordt vertraagd of de infusie wordt stopgezet. Zeer zelden kunnen ernstige reacties zoals shock voorkomen. In deze gevallen moet de infusie worden stopgezet en een passende behandeling worden ingesteld.

De frequentie is gebaseerd op de volgende schaal: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen					anafylactische shock
Maag-darmstelsel-aandoeningen				misselijkheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen				blozen, huiduitslag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				koorts	

Tijdens postmarketing-surveillance zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Deze bijwerkingen zijn gerangschikt per MedDRA-systeemorgaanklasse, en vervolgens per voorkeursterm in volgorde van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen: anafylactische reacties, overgevoeligheid/allergische reacties

Zenuwstelselaandoeningen: hoofdpijn, dysgeusie

Hartaandoeningen: myocardinfarct, boezemfibrilleren, tachycardie

Bloedvataandoeningen: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: pulmonaal oedeem, dyspneu

Maag-darmstelselaandoeningen: braken

Huid- en onderhuidaandoeningen: urticaria, pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: koude rillingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over bijwerkingen tijdens klinische studies met Flexbumin (humaan).

Zie rubriek 4.4. voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

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

Hypervolemie kan optreden in geval van een te hoge dosering en infusiesnelheid. Bij de eerste klinische tekenen van cardiovasculaire overbelasting (hoofdpijn, dyspneu, bloedophoping in de halsader), of verhoogde bloeddruk, verhoogde centrale veneuze druk en longoedeem moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en moeten de hemodynamische parameters van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd en gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Plasmavervangende producten en plasmaproteïne fracties.
ATC-code: B05AA01.

Humane albumine vormt kwantitatief meer dan de helft van de totale proteïne in plasma en vertegenwoordigt ongeveer 10 % van de proteïnesyntheseactiviteit in de lever.

Fysicochemische gegevens: Humane albumine 200 g/l of 250 g/l heeft een overeenkomstige hyperoncotische werking.

De belangrijkste fysiologische functies van albumine volgen uit zijn bijdrage tot de oncotische druk van het bloed en uit zijn transportfunctie. Albumine stabiliseert het circulerende bloedvolume en is een drager van hormonen, enzymen, geneesmiddelen en toxinen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over farmadynamische eigenschappen bij pediatrie patiënten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

In normale omstandigheden bedraagt de totale verwisselbare albuminepool 4 tot 5 g/kg lichaamsgewicht, waarvan 40 % tot 45 % aanwezig is in het intravasculaire compartiment en 55 % tot 60 % in het extravasculaire compartiment. Een verhoogde capillaire permeabiliteit wijzigt de kinetische eigenschappen van albumine en in bepaalde gevallen zoals ernstige brandwonden of septische shock kan een abnormale distributie optreden.

In normale omstandigheden heeft albumine een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 19 dagen. Het evenwicht tussen synthese en afbraak wordt doorgaans bereikt door feedbackregulering. De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk intracellulair door lysosomenproteasen.

Bij gezonde personen verlaat minder dan 10 % van de toegediende albumine het intravasculaire compartiment tijdens de eerste twee uur na infusie. Per patiënt is er een aanzienlijk verschil in het effect op het plasmavolume. Bij sommige patiënten kan er gedurende enkele uren sprake zijn van een verhoogd plasmavolume. Bij patiënten in kritieke toestand is het echter mogelijk dat albumine in aanzienlijke hoeveelheden en met een onvoorspelbare snelheid uit het vasculaire compartiment lekt.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over farmokinetische eigenschappen bij pediatrische patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humane albumine is een normaal bestanddeel van humaan plasma en werkt als fysiologische albumine.

Bij dieren zijn tests op toxiciteit bij enkelvoudige dosering weinig relevant en maken zij het niet mogelijk de toxische of dodelijke doses of het verband tussen dosis en effect te bepalen. Tests op toxiciteit bij herhaalde dosering kunnen niet worden uitgevoerd vanwege de vorming van antistoffen tegen heterologe proteïne in diermodellen.

Tot op heden is humane albumine niet in verband gebracht met toxiciteit voor het embryo/de foetus, of met mogelijk oncogene of mutagene eigenschappen.

Er zijn geen tekenen van acute toxiciteit beschreven in diermodellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

natriumchloride	4,3 g/l
natriumcaprylaat	2,7 g/l
natriumacetyltryptofanaat	4,3 g/l
water voor injecties	
totale hoeveelheid natriumionen	130 – 160 mmol/l

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen (dan die vermeld in rubriek 6.6.), vol bloed of rodebloedcellenconcentraten. Verder mag humane albumine ook niet worden gemengd met proteïnehydrolysaten (zoals parenterale voeding) of oplossingen met alcohol omdat de proteïnen kunnen neerslaan als gevolg van deze combinaties.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
De zak bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

50 ml of 100 ml oplossing in een polyethyleen zak, met een infusiepoort (polyethyleen).
Verpakkingsgrootten: 24 x 50 ml (2 dozen van 12 of 24 enkelvoudige verpakkingen)
12 x 100 ml (2 dozen van 6 of 12 enkelvoudige verpakkingen)
1 x 50 ml (enkelvoudige verpakking)
1 x 100 ml (enkelvoudige verpakking)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing kan rechtstreeks via intraveneuze weg worden toegediend met behulp van een wegwerpbaar, steriele en pyrogeenvrije toedieningsset. Alvorens de toedieningsset in het kapje van de zak te duwen, moet dit kapje worden ontsmet met een aangewezen antiseptisch middel. Zodra de toedieningsset bevestigd is op de zak, moet de inhoud onmiddellijk worden toegediend.

De oplossing kan ook worden verdund in een isotone oplossing (zoals glucose 5 % of natriumchloride 0,9 %).

Albumineoplossingen mogen niet worden verdund met water voor injecties vanwege het risico op hemolyse bij de patiënt.

Als grote volumes toegediend worden, moet het product vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De zak niet gebruiken als de tipbeschermer beschadigd of losgeraakt is of ontbreekt.
Uitsluitend gebruiken als de lasnaden van de zak intact zijn. Vernietigen ingeval u lekken bemerkt.

Troebele oplossingen of oplossingen met neerslag mogen niet worden gebruikt. Een dergelijke toestand kan erop wijzen dat de proteïne onstabiel is of de oplossing besmet geraakt is.

Zodra de zak geopend is, moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35023.

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

Datum van eerste vergunning: 21 november 2007.

Datum van hernieuwing van de vergunning: 13 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 28 oktober 2023