

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flebogamma DIF, 50 mg/ml oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

Eén ml bevat:

Humane normale immunoglobuline ..... 50 mg  
(zuiverheid van minstens 97% IgG)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 0,5 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

Elke injectieflacon van 400 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (geschatte waarden):

IgG<sub>1</sub> 66,6%

IgG<sub>2</sub> 28,5%

IgG<sub>3</sub> 2,7%

IgG<sub>4</sub> 2,2%

Het maximale IgA-gehalte bedraagt 50 microgram/ml.

Bereid uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén 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 (PID) met verzwakte productie van antilichamen;
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, een antimicrobiële behandeling zonder resultaat en ofwel *proven specific antibody failure (PSAF)\** ofwel een IgG-serumconcentratie < 4 g/l.

\*PSAF = onvermogen om ten minste een verdubbeling van de IgG-antilichaamtiter tegen een pneumokokken-polysaccharide- en een polypeptide-antigeenvaccin te bereiken.

#### 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 (in combinatie met acetylsalicylzuur, zie rubriek 4.2);
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP);
- Multifocale motorische neuropathie (MMN).

#### **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.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische reactie. Doses die gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht dienen mogelijk te worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. 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 6 g/l of binnen het normale referentiebereik voor de populatieleeftijd. Na aanvang van de therapie duurt het drie tot zes maanden voordat een evenwichtstoestand (IgG-concentratie bij *steady state*) ontstaat. De aanbevolen één keer te geven begin dosis 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 IgG-dalconcentratie van 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 IgG-dalconcentraties moeten gemeten worden en beoordeeld worden in verhouding tot de infectieincidentie. Om de infectiegraad te beperken, kan het noodzakelijk zijn de dosis te verhogen en hogere dalconcentraties te overwegen.

##### Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

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

De IgG-dalconcentraties dienen gemeten en beoordeeld te worden in verhouding tot de incidentie van de infectie. De dosis dient volgens noodzaak te worden aangepast om een optimale bescherming tegen infecties te bereiken. Bij patiënten met een persisterende infectie kan een dosisverhoging nodig zijn. Wanneer de patiënt infectievrij blijft, kan een dosisverlaging overwogen 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 (herhaling van de toediening mogelijk in geval van een terugval).

### Ziekte van Kawasaki

2,0 g/kg LG moet worden toegediend als een eenmalige dosis. Patiënten dienen gelijktijdig te worden behandeld met acetylsalicylzuur.

### Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

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

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

Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden beoordeeld. Als na 6 maanden geen behandelingseffect zichtbaar is, dient de behandeling te worden stopgezet.

Als de behandeling doeltreffend is, dient langdurige behandeling te worden toegepast naar het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt en het behoud van de respons. De dosering en doseringsintervallen dienen mogelijk te worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

### Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Beginnisdosis: 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 dient na elke cyclus te worden beoordeeld. Als na 6 maanden geen behandelingseffect zichtbaar is, dient de behandeling te worden stopgezet.

Als de behandeling doeltreffend is, dient langdurige behandeling te worden toegepast naar het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt en het behoud van de respons. De dosering en doseringsintervallen dienen mogelijk te worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

De aanbevolen doses worden vermeld in onderstaande tabel:

| <b>Indicatie</b>  | <b>Dosis</b>   | <b>Frequentie van injecties</b>                     |
|---|--|---|
| <b><u>Vervangingstherapie:</u></b>                                |  |   |
| Primaire immunodeficiëntiesyndromen                               | Beginnisdosis:<br>0,4 - 0,8 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>0,2 - 0,8 g/kg LG | om de 3 - 4 weken                                   |
| Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1) | 0,2 – 0,4 g/kg LG  | om de 3 – 4 weken                                   |
| <b><u>Immunomodulatie:</u></b>                                    |  |   |
| Primaire immune trombocytopenie                                   | 0,8 - 1 g/kg LG<br><br>of  | op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald |
| -   | 0,4 g/kg LG/dag  | 2 - 5 dagen lang                                    |
| Syndroom van Guillain-Barré                                       | 0,4 g/kg LG/dag  | 5 dagen lang  |

| <b>Indicatie</b>   | <b>Dosis</b>   | <b>Frequentie van injecties</b>   |
|--|--|---|
| Ziekte van Kawasaki  | 2 g/kg LG  | in één dosis, samen met acetylsalicylzuur   |
| Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) | Begindosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG                            | in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen<br><br>om de 3 weken gedurende 1 - 2 dagen   |
| Multifocale motorische neuropathie (MMN)                                 | Begindosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG<br><br>of<br><br>2 g/kg LG | in verdeelde doses gedurende 2 - 5 opeenvolgende dagen<br><br>om de 2 - 4 weken<br><br>om de 4 - 8 weken in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen |

#### *Pediatrische patiënten*

Flebogamma DIF 50 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.

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen aanwijzingen voor een vereiste dosisaanpassing.

#### Nierfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing, tenzij klinisch aangewezen, zie rubriek 4.4.

#### Ouderen

Geen dosisaanpassing, tenzij klinisch aangewezen, zie rubriek 4.4.

#### Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Flebogamma DIF 50 mg/ml moet intraveneus worden geïnfundeed met een aanvangssnelheid van 0,01 - 0,02 ml/kg LG/min, gedurende 30 minuten. Zie rubriek 4.4. In geval van bijwerkingen dient ofwel de toedieningssnelheid verlaagd ofwel de infusie stopgezet te worden. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot een maximum van 0,1 ml/kg LG/min.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 4.4 en 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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.

Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen tegen IgA ontwikkelen, aangezien de toediening van een product dat IgA bevat tot anafylaxie kan leiden.

#### **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, kan zich spontaan een reactie ontwikkelen op 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.**

##### *Terugvinden herkomst*

*Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.*

##### *Voorzorgen voor gebruik*

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 - 0,02 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 in het ziekenhuis worden bewaakt om mogelijke bijwerkingen op te merken. Alle overige patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

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 (zie rubriek 4.5).

In geval van bijwerkingen dient ofwel de toedieningssnelheid verlaagd ofwel de infusie stopgezet te worden.

De benodigde behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking.

##### **Infusiereactie**

Bepaalde bijwerkingen zoals hoofdpijn, overmatig blozen, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie kunnen verband houden met de snelheid van de infusie. De aanbevolen infusiesnelheid beschreven in rubriek 4.2 moet nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten moeten gedurende de volledige infusietijd nauwlettend gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd worden op symptomen.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen

- 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;
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan ontstaan bij patiënten

- met niet waarneembaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben;
- die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen.

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

### 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 nefrotxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

Vóór aanvang van de infusie met IVIg en vervolgens op gepaste tijdstippen moeten de renale parameters worden beoordeeld, met name bij patiënten die mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van acuut nierfalen hebben. Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis. Bij verminderde nierfunctie moet stopzetting van de IVIg-therapie worden overwogen.

Hoewel 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.

### Aseptisch meningitissyndroom (AMS)

Er werden gevallen van aseptisch meningitissyndroom gemeld in verband met IVIg-therapie. 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 mm<sup>3</sup>, hoofdzakelijk van de granulocyten, en verhoogde eiwitgehaltes tot meerdere honderden mg/dl.

AMS kan vaker voorkomen bij toediening van hoge doses IVIg (2 g/kg LG).

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, moeten worden onderworpen aan een grondig neurologisch onderzoek, met inbegrip van een liquoronderzoek, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Stopzetting van de IVIg-behandeling heeft binnen enkele dagen geleid tot remissie van AMS zonder restverschijnselen.

### 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).

### Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke daling van het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, zijn gemeld na behandeling met IVIg's. Dit kwam doorgaans voor binnen uren of dagen na toediening van IVIg en verdween spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

### Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Bij patiënten die IVIg toegediend kregen, is er in een aantal gevallen melding gemaakt van acuut niet-cardiogeen longoedeem [transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)]. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. Symptomen van TRALI ontstaan doorgaans tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1 - 2 uur. Daarom moeten patiënten die IVIg toegediend krijgen, gecontroleerd worden op bijwerkingen op de longen en moet de infusie met IVIg onmiddellijk worden stopgezet indien daarvan sprake is. TRALI is een mogelijk levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling op de intensive-care-afdeling vereist.

### Interferentie met serologische tests

Na de toediening van 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 humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor de niet ingekapselde hepatitis A- en parvovirus B19-virussen.

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.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 10 ml, 50 ml, 100 ml en 200 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Dit geneesmiddel bevat minder dan 29,41 mg natrium per injectieflacon van 400 ml, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Afhankelijk van de vereiste dosis, kan de patiënt echter meer dan 1 injectieflacon toegediend krijgen.

#### 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.

#### Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica vermijden

#### 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 tijdens 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 bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen negatieve effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

### 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

Bijwerkingen die veroorzaakt worden door humane normale immunoglobulinen (in afnemende frequentie) zijn onder meer (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige pijn in de onderrug;
- reversibele hemolytische reacties, met name bij patiënten met bloedgroep A, B en AB, en (zelden) hemolytische anemie waarbij een bloedtransfusie vereist is;
- (zelden) een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond;
- (zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematoses – frequentie niet bekend);
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze trombose;
- gevallen van reversibele aseptische meningitis;
- gevallen van verhoogde serumcreatininespiegel en/of acuut nierfalen;
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI).

Voor informatie over de veiligheid van overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

### Gerangschikte lijst van de bijwerkingen

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 frequentiecategorie zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

**Bron: veiligheidsdatabase van klinisch onderzoek en post-autorisatie veiligheidsonderzoek met in totaal 128 patiënten blootgesteld aan Flebogamma DIF 50 mg/ml (met in totaal 1318 infusies)**

| MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)                         | Bijwerking   | Frequentie per patiënt | Frequentie per infusie |
|---|--|------------------------|------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | Nasofaryngitis   | Soms                   | Soms                   |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Overgevoeligheid   | Soms                   | Zelden                 |
| Psychische stoornissen                                    | Abnormaal gedrag   | Soms                   | Zelden                 |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn  | Zeer vaak              | Vaak                   |
|   | Duizeligheid   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Migraine   | Soms                   | Zelden                 |
| Hartaandoeningen  | Tachycardie  | Vaak                   | Vaak                   |
|   | Hart- en vaataandoening  | Soms                   | Zelden                 |
| Bloedvataandoeningen                                      | Diastolische hypotensie, hypotensie  | Vaak                   | Vaak                   |
|   | Diastolische hypertensie, hypertensie  |                        | Soms                   |
|   | Systolische hypertensie  | Soms                   | Zelden                 |
|   | Bloeddrukschommelingen, overmatig blozen   |                        | Zelden                 |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Bronchitis, piepende ademhaling  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Productieve hoest  | Soms                   | Soms                   |
|   | Astma, hoesten, dyspneu, bloedneus, neusongemak, laryngeale pijn   |                        | Zelden                 |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Pijn in de bovenbuik, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken   | Vaak                   | Soms                   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Urticaria  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Pruritus, rash pruritus  | Soms                   | Zelden                 |
|   | Contactdermatitis, hyperhidrose, rash  |                        | Zelden                 |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Rugpijn, artralgie, myalgie  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Spierspasmen, nekpijn, pijn in armen en benen  | Soms                   | Zelden                 |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Urineretentie  | Soms                   | Zelden                 |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Pyrexie  | Zeer vaak              | Vaak                   |
|   | Koude rillingen, injectieplaatsreactie, pijn, rigors   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Asthenie, borstpijn, erytheem op de infusieplaats, extravasatie op de infusieplaats, ontsteking op de infusieplaats, pijn op de infusieplaats, oedeem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, perifeer oedeem | Soms                   | Zelden                 |
|   | Verhoogde systolische bloeddruk, verhoogde lichaamstemperatuur, positieve Coombs-test  | Vaak                   | Soms                   |
| Onderzoeken   | Verlaagde systolische bloeddruk  | Soms                   | Soms                   |
|   | Alanine-aminotransferase   |                        | Zelden                 |

| MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)                 | Bijwerking                    | Frequentie per patiënt | Frequentie per infusie |
|---|-------------------------------|------------------------|------------------------|
|   | verhoogd, verhoogde bloeddruk |                        |                        |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Infusie gerelateerde reactie  | Soms                   | Soms                   |
| Aangelegenheden met betrekking tot producten      | Hulpmiddeldislocatie          | Soms                   | Zelden                 |

#### 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 29 pediatrische patiënten (van  $\leq 17$  jaar oud) die deelnamen aan de PID-studies werden geëvalueerd. Het aandeel van hoofdpijn, pyrexie, tachycardie en hypotensie was bij kinderen hoger dan 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, met name bij risicopatiënten waaronder oudere patiënten of patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

#### 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 1000 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. Een significante toename in de mediane bloedplaatjesgehalten werd bereikt in een klinische studie bij chronische ITP-patiënten (64.000/ $\mu$ l) hoewel de normale niveaus niet bereikt werden.

Er zijn drie klinische studies uitgevoerd met Flebogamma DIF, twee als vervangingstherapie bij patiënten met primaire immunodeficiëntie (één bij zowel volwassenen als kinderen ouder dan 10 jaar en een andere bij kinderen tussen 2 en 16 jaar) en een andere voor immunomodulatie bij volwassen patiënten met immuun trombocytopenische purpura.

## **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 50 mg/ml heeft een halfwaardetijd van ca. 30 - 32 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 noch met andere IVIg-producten 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 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml of 400 ml oplossing, met een chloorbutyl-rubber stop.

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/1/07/404/001-005

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/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**

MM/JJJJ

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flebogamma DIF 100 mg/ml oplossing voor infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

Eén 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):

IgG<sub>1</sub> 66,6%

IgG<sub>2</sub> 27,9%

IgG<sub>3</sub> 3,0%

IgG<sub>4</sub> 2,5%

Het maximale IgA-gehalte bedraagt 100 microgram/ml.

Bereid uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén 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 (PID) met verzwakte productie van antilichamen;
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, een antimicrobiële behandeling zonder resultaat en ofwel *proven specific antibody failure (PSAF)*\* ofwel een IgG-serumconcentratie < 4 g/l.

\*PSAF = onvermogen om ten minste een verdubbeling van de IgG-antilichaamtiter tegen een pneumokokken-polysacharide- en een polypeptide-antigeenvaccin te bereiken.



### 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 (in combinatie met acetylsalicylzuur, zie rubriek 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

### **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.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische reactie. Doses die gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht dienen mogelijk te worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht.

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 6 g/l of binnen het normale referentiebereik voor de populatieleeftijd. Na aanvang van de therapie duurt het drie tot zes maanden voordat een evenwichtstoestand (IgG-concentratie bij *steady state*) ontstaat. De aanbevolen één keer te geven begin dosis 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 IgG-dalconcentratie van 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 IgG-dalconcentraties moeten gemeten worden en beoordeeld worden in verhouding tot de infectie-incidentie. Om de infectiegraad te beperken, kan het noodzakelijk zijn de dosis te verhogen en hogere dalconcentraties te overwegen.

#### Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

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

De IgG-dalconcentraties dienen gemeten en beoordeeld te worden in verhouding tot de incidentie van de infectie. De dosis dient volgens noodzaak te worden aangepast om een optimale bescherming tegen infecties te bereiken. Bij patiënten met een persisterende infectie kan een dosisverhoging nodig zijn. Wanneer de patiënt infectievrij blijft, kan een dosisverlaging overwogen 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 (herhaling van de toediening mogelijk in geval van een terugval).

### Ziekte van Kawasaki

2,0 g/kg LG moet worden toegediend als een eenmalige dosis. Patiënten dienen gelijktijdig te worden behandeld met acetylsalicylzuur.

### Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

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

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

Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden beoordeeld. Als na 6 maanden geen behandelingseffect zichtbaar is, dient de behandeling te worden stopgezet.

Als de behandeling doeltreffend is, dient langdurige behandeling te worden toegepast naar het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt en het behoud van de respons. De dosering en doseringsintervallen dienen mogelijk te worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

### Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Begin dosis: 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 dient na elke cyclus te worden beoordeeld. Als na 6 maanden geen behandelingseffect zichtbaar is, dient de behandeling te worden stopgezet.

Als de behandeling doeltreffend is, dient langdurige behandeling te worden toegepast naar het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt en het behoud van de respons. De dosering en doseringsintervallen dienen mogelijk te worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

De aanbevolen doses worden vermeld in onderstaande tabel:

| <b>Indicatie</b>  | <b>Dosis</b>   | <b>Frequentie van injecties</b>   |
|---|--|---|
| <u>Vervangingstherapie:</u>                                       |  |   |
| Primaire immunodeficiëntiesyndromen                               | Begin dosis:<br>0,4 - 0,8 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>0,2 - 0,8 g/kg LG | om de 3 - 4 weken   |
| Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1) | 0,2 – 0,4 g/kg LG  | om de 3 – 4 weken   |
| <u>Immunomodulatie:</u>   |  |   |
| Primaire immune trombocytopenie<br>-                              | 0,8 - 1 g/kg LG<br><br>of<br><br>0,4 g/kg LG/dag                               | op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald<br><br>2 - 5 dagen lang |

| <b>Indicatie</b>   | <b>Dosis</b>   | <b>Frequentie van injecties</b>   |
|--|--|---|
| Syndroom van Guillain-Barré  | 0,4 g/kg LG/dag  | 5 dagen lang  |
| Ziekte van Kawasaki  | 2 g/kg LG  | in één dosis, samen met acetylsalicylzuur   |
| Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) | Begindosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG                            | in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen<br><br>om de 3 weken gedurende 1 - 2 dagen   |
| Multifocale motorische neuropathie (MMN)                                 | Begindosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG<br><br>of<br><br>2 g/kg LG | in verdeelde doses gedurende 2 - 5 opeenvolgende dagen<br><br>om de 2 - 4 weken<br><br>om de 4 - 8 weken in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen |

#### *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.

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen aanwijzingen voor een vereiste dosisaanpassing.

#### Nierfunctiestoornis

Geen dosisaanpassing, tenzij klinisch aangewezen, zie rubriek 4.4.

#### Ouderen

Geen dosisaanpassing, tenzij klinisch aangewezen, zie rubriek 4.4.

#### 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. Zie rubriek 4.4. In geval van bijwerkingen dient ofwel de toedieningssnelheid verlaagd ofwel de infusie stopgezet te worden. 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(fen) of voor een van de in rubriek 4.4 en 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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.

Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen tegen IgA ontwikkelen, aangezien de toediening van een product dat IgA bevat tot anafylaxie kan leiden.

### 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.**

#### *Terugvinden herkomst*

*Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.*

#### *Voorzorgen voor gebruik*

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 in het ziekenhuis worden bewaakt om mogelijke bijwerkingen op te merken. Alle overige patiënten moeten ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

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 (zie rubriek 4.5).

In geval van bijwerkingen dient ofwel de toedieningssnelheid verlaagd ofwel de infusie stopgezet te worden.

De benodigde behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking.

### Infusiereactie

Bepaalde bijwerkingen zoals hoofdpijn, overmatig blozen, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie kunnen verband houden met de snelheid van de infusie. De aanbevolen infusiesnelheid beschreven in rubriek 4.2 moet nauwkeurig worden opgevolgd. Patiënten moeten gedurende de volledige infusietijd nauwlettend gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd worden op symptomen.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen

- 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;
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan ontstaan bij patiënten

- met niet waarneembaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben;
- die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen.

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

### 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.

Vóór aanvang van de infusie met IVIg en vervolgens op gepaste tijdstippen moeten de renale parameters worden beoordeeld, met name bij patiënten die mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van acuut nierfalen hebben. Bij patiënten met risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis. Bij verminderde nierfunctie moet stopzetting van de IVIg-therapie worden overwogen.

Hoewel 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.

#### Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Er werden gevallen van aseptisch meningitisyndroom gemeld in verband met IVIg-therapie. 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 mm<sup>3</sup>, 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).

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, moeten worden onderworpen aan een grondig neurologisch onderzoek, met inbegrip van een liquoronderzoek, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Stopzetting van de IVIg-behandeling heeft binnen enkele dagen geleid tot remissie van AMS zonder restverschijnselen.

#### 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).

#### Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke daling van het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, zijn gemeld na behandeling met IVIg's. Dit kwam doorgaans voor binnen uren of dagen na toediening van IVIg en verdween spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

#### Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Bij patiënten die IVIg toegediend kregen, is er in een aantal gevallen melding gemaakt van acuut niet-cardiogeen longoedeem [transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)]. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. Symptomen van TRALI ontstaan doorgaans tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1 - 2 uur. Daarom moeten patiënten die IVIg toegediend krijgen, gecontroleerd worden op bijwerkingen op de longen en moet de infusie met IVIg onmiddellijk worden stopgezet indien daarvan sprake is. TRALI is een mogelijk levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling op de intensive-care-afdeling vereist.

#### Interferentie met serologische tests

Na de toediening van 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 humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor de niet ingekapselde hepatitis A- (HAV) en parvovirus B19-virussen.

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.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van de vereiste dosis, kan de patiënt echter meer dan 1 injectieflacon toegediend krijgen.

### 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.

### Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica vermijden

## 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 tijdens 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 bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen negatieve effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

#### 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

Bijwerkingen die veroorzaakt worden door humane normale immunoglobulinen (in afnemende frequentie) zijn onder meer (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige pijn in de onderrug;
- reversibele hemolytische reacties, met name bij patiënten met bloedgroep A, B en AB, en (zelden) hemolytische anemie waarbij een bloedtransfusie vereist is;
- (zelden) een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond;
- (zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematodes – frequentie niet bekend);
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze trombose;
- gevallen van reversibele aseptische meningitis;
- gevallen van verhoogde serumcreatininespiegel en/of acuut nierfalen;
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI).

Voor informatie over 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.

**Bron: veiligheidsdatabase van klinisch onderzoek en post-autorisatie veiligheidsonderzoek met in totaal 160 patiënten blootgesteld aan Flebogamma DIF 100 mg/ml (met in totaal 915 infusies)**

| MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)                         | Bijwerking  | Frequentie per patiënt | Frequentie per infusie |
|---|---|------------------------|------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen                     | Influenza, meningitis aseptisch, urinaire infectie                              | Soms                   | Soms                   |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                        | Bicytopenie, leukopenie   | Soms                   | Soms                   |
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Overgevoeligheid  | Vaak                   | Soms                   |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Verminderde eetlust   | Soms                   | Soms                   |
| Psychische stoornissen                                    | Insomnia, rusteloosheid   | Soms                   | Soms                   |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn   | Zeer vaak              | Zeer vaak              |
|   | Duizeligheid, tremor  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Radiculopathie, syncope   | Soms                   |                        |
| Oogaandoeningen   | Fotofobie   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Conjunctivitis, maculopathie, gezichtsvermogen wazig                            | Soms                   |                        |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | Vertigo   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Oorpijn   | Soms                   |                        |
| Hartaandoeningen  | Tachycardie   | Vaak                   | Vaak                   |
|   | Cyanose   | Soms                   | Soms                   |
| Bloedvataandoeningen                                      | Hypotensie  | Vaak                   | Vaak                   |
|   | Diastolische hypertensie, hypertensie   |                        | Soms                   |
|   | Overmatig blozen, hematoom, lymfoedeem, systolische hypertensie, trombose       | Soms                   |                        |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Piepende ademhaling   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Bloedneus, neusverstopping, bovenste luchtweg hoestsyndroom, sinuspijn, dyspneu | Soms                   |                        |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | Misselijkheid   | Zeer vaak              | Vaak                   |
|   | Braken  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Buikpijn, pijn in de bovenbuik, diarree,  |                        | Soms                   |

| MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC)                     | Bijwerking   | Frequentie per patiënt | Frequentie per infusie |
|---|--|------------------------|------------------------|
|   | flatulentie  |                        |                        |
|   | Abdominaal ongemak, opgezette buik, droge mond, bloedbraken  | Soms                   |                        |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | Pruritus, huiduitslag  | Vaak                   |                        |
|   | Acne, alopecia, ecchymose, erytheem, hyperhidrose, palmerytheem, purpura   | Soms                   | Soms                   |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        | Rugpijn, myalgie   |                        | Vaak                   |
|   | Ledematenongemak, spierspasmen, spierkramp, nekpijn, pijn in armen en benen  | Vaak                   | Soms                   |
|   | Artralgie, skeletspierongemak  | Soms                   |                        |
|   | Pyrexie, rigors  | Zeer vaak              | Vaak                   |
|   | Koude rillingen  |                        |                        |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Borstongemak, pijn op de borst, vermoeidheid, het koud hebben, reactie op infusieplaats, malaise, perifeer oedeem, pijn                    | Vaak                   | Soms                   |
|   | Zenuwachtigheid, influenza-achtige ziekte, infusieplaatserytheem, pijn op infusieplaats, algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid | Soms                   |                        |
|   | Verhoogde lichaamstemperatuur  |                        | Vaak                   |
| Onderzoeken   | Verlaagde diastolische bloeddruk, verhoogde bloeddruk, verhoogde systolische bloeddruk, verhoogde hartslag                                 | Vaak                   | Soms                   |
|   | Verlaagde systolische bloeddruk, verlaagd hemoglobinegehalte, verlaagde hartslag, reticulocytentelling verhoogd                            | Soms                   |                        |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties     | Kneuzing   | Vaak                   | Soms                   |
|   | Infusie gerelateerde reactie   | 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 13 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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, met name bij risicopatiënten waaronder oudere patiënten of patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

### 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 immunomodatoire 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 noch met andere IVIg-producten 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-rubber stop.

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 VERLENING VAN DE VERGUNNING/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**

MM/JJJJ

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient zal voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst met uniale Europese referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD--lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en gepubliceerd. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (0,5 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 50 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 50 mg humane normale immunoglobuline (IVIg) waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.  
0,5 g/10 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

D-sorbitol, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie.

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/404/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING** (2,5 g, 5 g, 10 g en 20 g)

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 50 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 50 mg humane normale immunoglobuline (IVIg) waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.  
Het maximale IgA-gehalte bedraagt 50 microgram/ml.  
2,5 g/50 ml  
5 g/100 ml  
10 g/200 ml  
20 g/400 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

D-sorbitol, water voor injecties. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie.

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/404/002  
EU/1/07/404/003  
EU/1/07/404/004  
EU/1/07/404/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (5 g, 10 g en 20 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 50 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 50 mg humane normale immunoglobuline (IVIg) waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

D-sorbitol, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

5 g/100 ml

10 g/200 ml

20 g/400 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor ophangen, hier trekken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (0,5 g en 2,5 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Flebogamma DIF 50 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 g/10 ml  
2,5 g/50 ml

**6. OVERIGE**

Voor ophangen, hier trekken

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING** (5 g, 10 g en 20 g)

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 100 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 100 mg humane normale immunoglobuline (IVIg) waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.  
Het maximale IgA-gehalte bedraagt 100 microgram/ml.  
5 g/50 ml  
10 g/100 ml  
20 g/200 ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

D-sorbitol, water voor injecties. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/404/006  
EU/1/07/404/007  
EU/1/07/404/008

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (5 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 100 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

5 g/50 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor ophangen, hier trekken  
Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON (10 g en 20 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Flebogamma DIF 100 mg/ml oplossing voor infusie  
Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml bevat 100 mg humane normale immunoglobuline (IVIg) waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

D-sorbitol, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie

10 g/100 ml

20 g/200 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor ophangen, hier trekken.  
Intraveneus gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Flebogamma DIF, 50 mg/ml, oplossing voor infusie** Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Flebogamma DIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Flebogamma DIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Flebogamma DIF?**

Flebogamma DIF bevat humaan normaal immunoglobuline, een in hoge mate gezuiverd eiwit afkomstig van menselijk plasma (deel van het bloed van donoren). Dit geneesmiddel behoort tot de geneesmiddelenklasse van intraveneuze immunoglobulinen. Ze worden gebruikt om aandoeningen te behandelen waarbij het afweersysteem van het lichaam tegen de ziekte niet werkt zoals het zou moeten.

##### **Waarvoor wordt Flebogamma DIF gebruikt?**

Behandeling van volwassenen, kinderen en jongeren (2 - 18 jaar) die niet voldoende antilichamen hebben (Flebogamma DIF wordt gebruikt als suppletie therapie). Er zijn twee groepen:

- Patiënten met Primaire Immunodeficiëntiesyndromen (PID), een aangeboren tekort aan antilichamen (groep 1);
- Patiënten met Secundaire immunodeficiëntiesyndromen (SID) met ernstige of terugkerende infecties, een antimicrobiële behandeling zonder resultaat en ofwel **proven specific antibody failure (PSAF)\*** ofwel een IgG-concentratie in serum van minder dan 4 g/l (groep 2).

\*PSAF = onvermogen om ten minste een verdubbeling van de IgG-antilichaamtiter tegen een pneumokokken-polysaccharide- en een polypeptide-antigeenvaccin te bereiken.

Behandeling van volwassenen, kinderen en jongeren (2 - 18 jaar) met bepaalde auto-immuunziekten (immunomodulatie). Er zijn vijf groepen:

- Primaire immune trombocytopenie (ITP), een aandoening waarbij het aantal bloedplaatjes in de bloedstroom aanzienlijk is verminderd. Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol in het stollingsproces en een vermindering in hun aantallen kan ongewenste bloedingen en bloeduitstortingen veroorzaken. Het geneesmiddel wordt ook gebruikt bij patiënten met een

verhoogd risico op bloedingen of voorafgaand aan operaties, om het aantal bloedplaatjes te verbeteren.

- Syndroom van Guillain-Barré waarbij het immuunsysteem de zenuwen aantast en deze belet om normaal te werken.
- Ziekte van Kawasaki (in dit geval in combinatie met behandeling met acetylsalicylzuur), een ziekte bij kinderen waarbij de bloedvaten (slagaders) in het lichaam zich vergroten.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP), een zeldzame en toenemende ziekte die zwakheid in de ledematen, een doof gevoel, pijn en vermoeidheid veroorzaakt.
- Multifocale motorische neuropathie (MMN), een zeldzame ziekte die een trage, toenemende asymmetrische zwakheid in de ledematen veroorzaakt zonder gevoelsverlies.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft niet genoeg immunoglobulinen van het type IgA in uw bloed of u heeft antilichamen tegen IgA ontwikkeld.
- U heeft fructose-intolerantie, een tamelijk zeldzame genetische aandoening waarbij het enzym voor de afbraak van fructose niet wordt aangemaakt. Aangezien bij baby's en jonge kinderen (0 - 2 jaar) erfelijke fructose-intolerantie mogelijk nog niet vastgesteld is en mogelijk fataal kan zijn, mogen zij dit geneesmiddel niet toegediend krijgen (zie de speciale waarschuwing over hulpstoffen aan het eind van deze rubriek).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Sommige bijwerkingen kunnen vaker optreden:

- bij een hoge infusiesnelheid;
- wanneer u Flebogamma DIF voor de eerste keer gebruikt of wanneer u overgestapt bent van een ander humaan normaal immunoglobuline (IVIg-product) of wanneer het al langer geleden is dat u voor het laatst werd geïnfundeerd (bijv. enkele weken). U zult nauwkeurig geobserveerd worden tot een uur na de infusie op mogelijke tekenen van bijwerkingen.

Allergische reacties komen zelden voor. Deze kunnen vooral optreden wanneer u niet genoeg immunoglobulinen van het type IgA in uw bloed heeft of antilichamen tegen IgA heeft ontwikkeld.

### Patiënten met eerder bestaande risicofactoren

Licht uw arts in wanneer u aan een andere aandoening en/of ziekte lijdt omdat controle geboden is bij patiënten met eerder bestaande risicofactoren voor trombose (vorming van bloedstolsels in uw bloed). Licht uw arts met name in wanneer een van de onderstaande toestanden op u van toepassing is:

- diabetes,
- hoge bloeddruk,
- voorgeschiedenis van vasculaire ziekte of trombose,
- overgewicht,

- vermindering van het bloedvolume,
- ziekten die de bloedviscositeit verhogen,
- leeftijd boven 65 jaar.

### Patiënten met nierproblemen

Wanneer u een nierziekte heeft en u voor de eerste keer Flebogamma DIF toegediend krijgt, kunt u problemen krijgen met uw nieren.

Uw arts zal rekening houden met uw risicofactoren en maatregelen nemen, zoals de snelheid van het infuus verlagen of de behandeling stopzetten.

### Effecten op bloedtesten

Nadat u Flebogamma DIF heeft gekregen, kunnen de resultaten van bepaalde bloedtesten (serologische testen) gedurende enige tijd verstoord zijn. Als u een bloedtest ondergaat nadat u Flebogamma DIF heeft gekregen, dient u degene die het bloed afneemt of uw arts in te lichten dat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen.

### Bijzondere veiligheidswaarschuwing

Wanneer geneesmiddelen worden gemaakt van humaan bloed of plasma, wordt een aantal maatregelen getroffen om te voorkomen dat infecties worden doorgegeven aan patiënten. Dit zijn onder meer:

- een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat mensen met een infectierisico worden uitgesloten,
- het testen van iedere gift en plasmapool op tekenen van virussen/infecties,
- het inlassen van stappen in het productieproces van het bloed of plasma om virussen te kunnen inactiveren of verwijderen.

Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het doorgeven van infecties 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 of andere soorten infecties.

De genomen maatregelen worden beschouwd als doeltreffend voor ingekapselde virussen zoals het humane immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B- en hepatitis C-virus, en voor het niet-ingekapselde hepatitis A-virus en het parvovirus B19.

Immunoglobulinen zijn niet geassocieerd met hepatitis A of parvovirus B19-infecties waarschijnlijk omdat de antilichamen tegen deze infecties, welke het product bevat, een beschermende werking hebben.

Het verdient sterke aanbeveling om telkens wanneer u een dosis Flebogamma DIF krijgt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel (vermeld op het etiket en de doos na 'Lot') te registreren, om een overzicht te hebben van de gebruikte partijen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De vitale functies (lichaamstemperatuur, bloeddruk, hartslag en ademhaling) moeten tijdens de infusie van Flebogamma DIF worden gecontroleerd.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast Flebogamma DIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Effecten op vaccins: Flebogamma DIF kan het effect van bepaalde soorten vaccins (verzwakte levend-virusvaccins) verminderen. Voor rode hond, de bof en waterpokken dient, na het krijgen van dit geneesmiddel, een periode van 3 maanden te verstrijken alvorens die vaccins kunnen worden toegediend. Bij mazelen bedraagt deze periode tot één jaar.
- Tijdens de behandeling met Flebogamma DIF moet u het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de uitscheiding van water uit uw lichaam verhogen (plaspillen als lisdiuretica) vermijden.

## Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Patiënten kunnen tijdens de behandeling reacties ervaren (zoals duizeligheid of misselijkheid) die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

## Flebogamma DIF bevat sorbitol

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

**Personen die ouder zijn dan 2 jaar en erfelijke fructose-intolerantie (EFI) hebben, d.w.z. geen fructose kunnen verdragen, krijgen een spontane reactie op fructosebevattend voedsel. Dit kan gepaard gaan met het optreden van de volgende symptomen: braken, maagdarfstoornissen, lusteloosheid en groeivertraging in lengte en gewicht. Daarom moeten patiënten worden onderzocht op de symptomen van EFI voordat ze Flebogamma DIF krijgen toegediend.**

## Flebogamma DIF bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 10 ml, 50 ml, 100 ml en 200 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Dit middel bevat minder dan 29,41 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 400 ml. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Afhankelijk van de vereiste dosis, kan de patiënt echter meer dan 1 injectieflacon toegediend krijgen.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Flebogamma DIF wordt toegediend door infusie in een ader (intraveneuze toediening). U kunt het zelf toedienen als u daarvoor volledig bent opgeleid door verpleegkundigen. U moet de infusie klaarmaken op precies dezelfde wijze als u voorgedaan is om te voorkomen dat er ziektekiemen in kunnen komen. U mag het in geen geval zelf toedienen als u alleen bent; een verantwoordelijke volwassene dient altijd aanwezig te zijn.

De dosis die u krijgt, is afhankelijk van uw ziekte en lichaamsgewicht en zal door uw arts worden bepaald (zie de rubriek "Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg" aan het einde van deze bijsluiter).

In het begin van uw infusie ontvangt u Flebogamma DIF met een lage snelheid (0,01 - 0,02 ml/kg LG/min). Afhankelijk van eventueel ervaren ongemak kan uw arts de infusiesnelheid langzaam opvoeren (tot 0,1 ml/kg LG/min).

### **Gebruik bij kinderen ouder dan 2 jaar**

De dosering voor kinderen wordt niet anders beschouwd dan die voor volwassenen aangezien deze voor elke indicatie op basis van het lichaamsgewicht en de aandoening wordt aangepast.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Flebogamma DIF hebt ontvangen dan zou mogen, kan uw lichaam misschien te veel vloeistof opnemen. Dit zou voornamelijk kunnen gebeuren wanneer u een risicopatiënt bent, bijvoorbeeld een oudere patiënt of een patiënt met hart- of nierproblemen. Laat uw arts dit onmiddellijk weten.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Laat dit uw arts of apotheker onmiddellijk weten en volg zijn/haar instructies op. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In zeldzame en geïsoleerde gevallen werden bij het gebruik van immunoglobulinepreparaten de volgende bijwerkingen gemeld. **Roep onmiddellijk medische hulp in wanneer een van de volgende bijwerkingen tijdens of na de infusie optreden:**

- Een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock (de verschijnselen hiervan zijn onder andere: huiduitslag, hypotensie, hartkloppingen, piepende ademhaling, hoesten, niezen en moeite met ademen), zelfs als u bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond.
- Gevallen van tijdelijke, niet-infectieuze meningitis (de verschijnselen hiervan zijn hoofdpijn, angst, intolerantie voor licht, een stijve nek).
- Gevallen van een tijdelijke afname van rode bloedcellen (reversibele hemolytische anemie/hemolyse).
- Gevallen van voorbijgaande huidreacties (bijwerkingen op de huid).
- Verhoging van het serumcreatinineniveau (een test die uw nierfunctie meet) en/of acuut nierfalen (de verschijnselen hiervan zijn lage rugpijn, vermoeidheid, vermindering van de hoeveelheid urine).
- Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct (het gevoel alsof er een strakke band om uw borst zit en uw hart te snel klopt), beroerte (spierzwakte in het gezicht, de armen of benen, problemen met het spreken of het begrijpen van anderen die spreken), longembolie (kortademigheid, pijn op de borst en vermoeidheid), diepe veneuze trombose (pijn en zwelling in een van de ledematen).
- Gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI) die leiden tot een gebrek aan zuurstof (hypoxie), ademhalingsproblemen (dyspneu), snelle ademhaling (tachypneu), gebrek aan zuurstof in het bloed (cyanose), koorts en lage bloeddruk (hypotensie).

## Andere bijwerkingen

### **Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 infusies optreden):**

- hoofdpijn
- koorts (verhoogde lichaamstemperatuur)
- versnelling van de hartslag (tachycardie)
- lage bloeddruk (hypotensie)

### **Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 infusies optreden):**

- ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis)
- verkoudheid (nasofaryngitis)
- duizeligheid (bewegingsziekte)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- verhoogde bloeddruk
- piepende ademhaling
- hoest met ophoesten van slijm (productieve hoest)
- buikpijn (inclusief pijn in de bovenbuik)
- diarree
- braken
- misselijkheid
- huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (urticaria)
- jeuk (pruritus)
- huiduitslag
- rugpijn
- spierpijn (myalgie)
- gewrichtspijn (artralgie)
- rigors (koud rillerig gevoel) of koude rillingen
- pijn
- reactie op de plaats van de injectie
- positieve test om antilichamen aan te tonen (Coombs-test)
- verlaagde bloeddruk

### **Zelden (kan bij maximaal 1 op de 1.000 infusies optreden):**

- overgevoeligheid
- abnormaal gedrag
- migraine
- bloeddrukschommelingen
- overmatig blozen
- hoesten
- astma
- ademhalingsproblemen (dyspneu)
- bloedneus
- neusongemak
- pijn aan het strottenhoofd (laryngeale pijn)
- huidontsteking ten gevolge van contact met irriterende stoffen of stoffen waarvoor overgevoeligheid bestaat (contactdermatitis)
- overmatig zweten (hyperhidrose)
- huiduitslag
- spierspasmen
- nekpijn
- pijn in armen of benen
- achterblijven van urine in de blaas doordat de blaas niet goed gelegeerd kan worden (urineretentie)
- vermoeidheid (asthenie)
- pijn op de borst

- reacties op de plaats van de infusie (roodheid, uittreden van vocht uit bloedvat in weefsel, ontsteking, pijn)
- reacties op de plaats van de injectie (waaronder oedeem, pijn, jeuk en zwelling op de plaats van de injectie)
- vochtophoping in het weefsel (oedeem)
- verhoogde concentratie alanineaminotransferase (levertransaminase)
- verplaatsing van een hulpmiddel

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Er werd vastgesteld dat hoofdpijn, koorts, verhoogde hartslag en lage bloeddruk vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP.

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

De oplossing moet helder of licht melkachtig zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat dit troebel is of bezinsel bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) humane normale immunoglobuline (IVIg). 1 ml bevat 50 mg humane normale immunoglobuline waarvan ten minste 97% bestaat uit IgG.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 0,5 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

Elke injectieflacon van 400 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

De distributie van de IgG-subklassen is ongeveer 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> en 2,2% IgG<sub>4</sub>. Het bevat spoorhoeveelheden van IgA (minder dan 50 microgram/ml).

- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) sorbitol en water voor injecties (zie rubriek 2 voor meer informatie over de bestanddelen).



## Hoe ziet Flebogamma DIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Flebogamma DIF is een oplossing voor infusie. Het is een heldere of licht melkachtige, en kleurloze of bleekgele oplossing.

Flebogamma DIF wordt geleverd in injectieflacons van 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml en 20 g/400 ml.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**  
Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +34 93 571 01 00

**CY/EL**  
Instituto Grifols, S.A.  
Τηλ: +34 93 571 01 00

**CZ**  
Grifols S.R.O.  
Tel: +4202 2223 1415

**DE**  
Grifols Deutschland GmbH  
Tel: +49 69 660 593 100

**DK/FI/IS/NO/SE**  
Grifols Nordic AB  
Tel: +46 8 441 89 50

**FR**  
Grifols France  
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

**IT**  
Grifols Italia S.p.A.  
Tel: +39 050 8755 113

**PL**  
Grifols Polska Sp. z o. o.  
Tel: +48 22 378 85 60

**PT**  
Grifols Portugal, Lda.  
Tel: +351 219 255 200

## Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

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

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3 voor meer informatie):

### Dosering en wijze van toediening

De dosis en het doseringsschema hangen af van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische reactie. Doses die gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht dienen mogelijk te worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. De volgende doseringsschema's worden gegeven als richtlijn.

De aanbevolen doses worden vermeld in onderstaande tabel:

| <b>Indicatie</b>   | <b>Dosis</b>  | <b>Frequentie van injecties</b>   |
|--|---|---|
| <b>Vervangingstherapie:</b>  |   |   |
| Primaire immunodeficiëntiesyndromen                                      | Begin dosis:<br>0,4 - 0,8 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>0,2 - 0,8 g/kg LG            | om de 3 - 4 weken   |
| Secundaire immunodeficiënties  | 0,2 - 0,4 g/kg LG   | om de 3 - 4 weken   |
| <b>Immunomodulatie:</b>  |   |   |
| Primaire immune trombocytopenie  | 0,8 - 1 g/kg LG<br><br>of<br><br>0,4 g/kg LG/dag  | op dag 1, eventueel eenmaal binnen<br>3 dagen herhaald<br><br>2 - 5 dagen lang  |
| Syndroom van Guillain-Barré  | 0,4 g/kg LG/dag   | 5 dagen lang  |
| Ziekte van Kawasaki  | 2 g/kg LG   | in één dosis, samen met acetylsalicylzuur   |
| Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) | Begin dosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG                            | in verdeelde doses gedurende<br>2 - 5 dagen<br><br>om de 3 weken gedurende<br>1 - 2 dagen   |
| Multifocale motorische neuropathie (MMN)                                 | Begin dosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG<br><br>of<br><br>2 g/kg LG | in verdeelde doses gedurende<br>2 - 5 opeenvolgende dagen<br><br>om de 2 - 4 weken<br><br>om de 4 - 8 weken in verdeelde<br>doses gedurende 2 - 5 dagen |

Flebogamma DIF moet intraveneus worden geïnfundeerd met een aanvangssnelheid van 0,01 - 0,02 ml/kg LG/min, gedurende 30 minuten. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot een maximum van 0,1 ml/kg LG/min.

Een significante toename in de mediane bloedplaatjesgehalten werd bereikt in een klinische studie bij chronische ITP-patiënten (64.000/ $\mu$ l) hoewel de normale niveaus niet bereikt werden.

#### *Pediatrische patiënten*

Aangezien de dosering voor elke indicatie naar lichaamsgewicht wordt gegeven en op geleide van de klinische uitkomst van de bovengenoemde aandoeningen wordt aangepast, wordt de dosering voor kinderen niet als verschillend van die voor volwassenen beschouwd.

## **Gevallen van onverenigbaarheid**

Flebogamma DIF mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of intraveneuze vloeistoffen. Het dient toegediend via een afzonderlijke intraveneuze lijn.

## **Bijzondere voorzorgsmaatregelen**

### **Sorbitol**

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

**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.**

**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.**

Het verdient sterke aanbeveling om telkens wanneer een patiënt Flebogamma DIF krijgt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te registreren, zodat de patiënt en de productpartij met elkaar in verband kunnen worden gebracht.

## **Instructies voor behandeling en verwijderen**

Het product moet vóór gebruik op kamertemperatuur (niet hoger dan 30 °C) worden gebracht.

De oplossing moet helder en licht melkachtig zijn. Flebogamma DIF niet gebruiken wanneer de oplossing troebel ziet of bezinsel bevat.

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

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Flebogamma DIF, 100 mg/ml, oplossing voor infusie**

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Flebogamma DIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Flebogamma DIF en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Flebogamma DIF?**

Flebogamma DIF bevat humaan normaal immunoglobuline, een in hoge mate gezuiverd eiwit afkomstig van menselijk plasma (deel van het bloed van donoren). Dit geneesmiddel behoort tot de geneesmiddelenklasse van intraveneuze immunoglobulinen. Ze worden gebruikt om aandoeningen te behandelen waarbij het afweersysteem van het lichaam tegen de ziekte niet werkt zoals het zou moeten.

##### **Waarvoor wordt Flebogamma DIF gebruikt?**

Behandeling van volwassenen, kinderen en jongeren (2 - 18 jaar) die niet voldoende antilichamen hebben (Flebogamma DIF wordt gebruikt als suppletie therapie). Er zijn twee groepen:

- Patiënten met Primaire Immunodeficiëntiesyndromen (PID), een aangeboren tekort aan antilichamen (groep 1);
- Patiënten met Secundaire immunodeficiëntiesyndromen (SID) met ernstige of terugkerende infecties, een antimicrobiële behandeling zonder resultaat en ofwel **proven specific antibody failure (PSAF)\*** ofwel een IgG-concentratie in serum van minder dan 4 g/l (groep 2).

\*PSAF = onvermogen om ten minste een verdubbeling van de IgG-antilichaamtiter tegen een pneumokokken-polysaccharide- en een polypeptide-antigeenvaccin te bereiken.

Behandeling van volwassenen, kinderen en jongeren (2 - 18 jaar) met bepaalde auto-immuunziekten (immunomodulatie). Er zijn vijf groepen:

- Primaire immune trombocytopenie (ITP), een aandoening waarbij het aantal bloedplaatjes in de bloedstroom aanzienlijk is verminderd. Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol in het stollingsproces en een vermindering in hun aantallen kan ongewenste bloedingen en bloeduitstorting veroorzaken. Het geneesmiddel wordt ook gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen of voorafgaand aan operaties, om het aantal bloedplaatjes te

verbeteren.

- Syndroom van Guillain-Barré waarbij het immuunsysteem de zenuwen aantast en deze belet om normaal te werken.
- Ziekte van Kawasaki (in dit geval in combinatie met behandeling met acetylsalicylzuur), een ziekte bij kinderen waarbij de bloedvaten (slagaders) in het lichaam zich vergroten.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP), een zeldzame en toenemende ziekte die zwakheid in de ledematen, een doof gevoel, pijn en vermoeidheid veroorzaakt.
- Multifocale motorische neuropathie (MMN), een zeldzame ziekte die een trage, toenemende asymmetrische zwakheid in de ledematen veroorzaakt zonder gevoelsverlies.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft niet genoeg immunoglobulinen van het type IgA in uw bloed of u heeft antilichamen tegen IgA ontwikkeld.
- U heeft fructose-intolerantie, een tamelijk zeldzame genetische aandoening waarbij het enzym voor de afbraak van fructose niet wordt aangemaakt. Aangezien bij baby's en jonge kinderen (0 - 2 jaar) erfelijke fructose-intolerantie mogelijk nog niet vastgesteld is en mogelijk fataal kan zijn, mogen zij dit geneesmiddel niet toegediend krijgen (zie de speciale waarschuwing over hulpstoffen aan het eind van deze rubriek).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Sommige bijwerkingen kunnen vaker optreden:

- bij een hoge infusiesnelheid
- wanneer u Flebogamma DIF voor de eerste keer gebruikt of wanneer u overgestapt bent van een ander humaan normaal immunoglobuline (IVIg-product) of wanneer het al langer geleden is dat u voor het laatst werd geïnfundeerd (bijv. enkele weken). U zult nauwkeurig geobserveerd worden tot een uur na de infusie op mogelijke tekenen van bijwerkingen.

Allergische reacties komen zelden voor. Deze kunnen vooral optreden wanneer u niet genoeg immunoglobulinen van het type IgA in uw bloed heeft of antilichamen tegen IgA heeft ontwikkeld.

### Patiënten met eerder bestaande risicofactoren

Licht uw arts in wanneer u aan een andere aandoening en/of ziekte lijdt omdat controle geboden is bij patiënten met eerder bestaande risicofactoren voor trombose (vorming van bloedstolsels in uw bloed). Licht uw arts met name in wanneer een van de onderstaande toestanden op u van toepassing is:

- diabetes,
- hoge bloeddruk,
- voorgeschiedenis van vasculaire ziekte of trombose,
- overgewicht,
- vermindering van het bloedvolume,

- ziekten die de bloedviscositeit verhogen,
- leeftijd boven 65 jaar.

### Patiënten met nierproblemen

Wanneer u een nierziekte heeft en u voor de eerste keer Flebogamma DIF toegediend krijgt, kunt u problemen krijgen met uw nieren.

Uw arts zal rekening houden met uw risicofactoren en maatregelen nemen, zoals de snelheid van het infuus verlagen of de behandeling stopzetten.

### Effecten op bloedtesten

Nadat u Flebogamma DIF heeft gekregen, kunnen de resultaten van bepaalde bloedtesten (serologische testen) gedurende enige tijd verstoord zijn. Als u een bloedtest ondergaat nadat u Flebogamma DIF heeft gekregen, dient u degene die het bloed afneemt of uw arts in te lichten dat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen.

### Bijzondere veiligheidswaarschuwing

Wanneer geneesmiddelen worden gemaakt van humaan bloed of plasma, wordt een aantal maatregelen getroffen om te voorkomen dat infecties worden doorgegeven aan patiënten. Dit zijn onder meer:

- een zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat mensen met een infectierisico worden uitgesloten,
- het testen van iedere gift en plasmapool op tekenen van virussen/infecties,
- het inlassen van stappen in het productieproces van het bloed of plasma om virussen te kunnen inactiveren of verwijderen.

Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het doorgeven van infecties 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 of andere soorten infecties.

De genomen maatregelen worden beschouwd als doeltreffend voor ingekapselde virussen zoals het humane immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B- en hepatitis C-virus, en voor het niet-ingekapselde hepatitis A-virus en het parvovirus B19.

Immunoglobulinen zijn niet geassocieerd met hepatitis A of parvovirus B19-infecties waarschijnlijk omdat de antilichamen tegen deze infecties, welke het product bevat, een beschermende werking hebben.

Het verdient sterke aanbeveling om telkens wanneer u een dosis Flebogamma DIF krijgt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel (vermeld op het etiket en de doos na 'Lot') te registreren, om een overzicht te hebben van de gebruikte partijen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De vitale functies (lichaamstemperatuur, bloeddruk, hartslag en ademhaling) moeten tijdens de infusie van Flebogamma DIF worden gecontroleerd.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast Flebogamma DIF nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Effecten op vaccins: Flebogamma DIF kan het effect van bepaalde soorten vaccins (verzwakte levend-virusvaccins) verminderen. Voor rode hond, de bof en waterpokken dient, na het krijgen van dit geneesmiddel, een periode van 3 maanden te verstrijken alvorens die vaccins kunnen worden toegediend. Bij mazelen bedraagt deze periode tot één jaar.
- Tijdens de behandeling met Flebogamma DIF moet u het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de uitscheiding van water uit uw lichaam verhogen (plaspillen als lisdiuretica) vermijden.

## Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Patiënten kunnen tijdens de behandeling reacties ervaren (zoals duizeligheid of misselijkheid) die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

## Flebogamma DIF bevat sorbitol

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

**Personen die ouder zijn dan 2 jaar en erfelijke fructose-intolerantie (EFI) hebben, d.w.z. geen fructose kunnen verdragen, krijgen een spontane reactie op fructosebevattend voedsel. Dit kan gepaard gaan met het optreden van de volgende symptomen: braken, maagdarfstoornissen, lusteloosheid en groeivertraging in lengte en gewicht. Daarom moeten patiënten worden onderzocht op de symptomen van EFI voordat ze Flebogamma DIF krijgen toegediend.**

## Flebogamma DIF bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van de vereiste dosis, kan de patiënt echter meer dan 1 injectieflacon toegediend krijgen.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Flebogamma DIF wordt toegediend door infusie in een ader (intraveneuze toediening). U kunt het zelf toedienen als u daarvoor volledig bent opgeleid door verpleegkundigen. U moet de infusie klaarmaken op precies dezelfde wijze als u voorgedaan is om te voorkomen dat er ziektekiemen in kunnen komen. U mag het in geen geval zelf toedienen als u alleen bent; een verantwoordelijke volwassene dient altijd aanwezig te zijn.

De dosis die u krijgt, is afhankelijk van uw ziekte en lichaamsgewicht en zal door uw arts worden bepaald (zie de rubriek "Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg" aan het einde van deze bijsluiter).

In het begin van uw infusie ontvangt u Flebogamma DIF met een lage snelheid (0,01 ml/kg LG/min). Afhankelijk van eventueel ervaren ongemak kan uw arts de infusiesnelheid langzaam opvoeren (tot 0,08 ml/kg LG/min).

### **Gebruik bij kinderen ouder dan 2 jaar**

De dosering voor kinderen wordt niet anders beschouwd dan die voor volwassenen aangezien deze voor elke indicatie op basis van het lichaamsgewicht en de aandoening wordt aangepast.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Flebogamma DIF hebt ontvangen dan zou mogen, kan uw lichaam misschien te veel vloeistof opnemen. Dit zou voornamelijk kunnen gebeuren wanneer u een risicopatiënt bent, bijvoorbeeld een oudere patiënt of een patiënt met hart- of nierproblemen. Laat uw arts dit onmiddellijk weten.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Laat dit uw arts of apotheker onmiddellijk weten en volg zijn/haar instructies op. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In zeldzame en geïsoleerde gevallen werden bij het gebruik van immunoglobulinepreparaten de volgende bijwerkingen gemeld. **Roep onmiddellijk medische hulp in wanneer een van de volgende bijwerkingen tijdens of na de infusie optreden:**

- Een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock (de verschijnselen hiervan zijn onder andere: huiduitslag, hypotensie, hartkloppingen, piepende ademhaling, hoesten, niezen en moeite met ademen), zelfs als u bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond.
- Gevallen van tijdelijke, niet-infectieuze meningitis (de verschijnselen hiervan zijn hoofdpijn, angst of intolerantie voor licht, een stijve nek).
- Gevallen van een tijdelijke afname van rode bloedcellen (reversibele hemolytische anemie/hemolyse).
- Gevallen van voorbijgaande huidreacties (bijwerkingen op de huid).
- Verhoging van het serumcreatinineniveau (een test die uw nierfunctie meet) en/of acuut nierfalen (de verschijnselen hiervan zijn lage rugpijn, vermoeidheid, vermindering van de hoeveelheid urine).
- Trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct (het gevoel alsof er een strakke band om uw borst zit en uw hart te snel klopt), beroerte (spierzwakte in het gezicht, de armen of benen, problemen met het spreken of het begrijpen van anderen die spreken), longembolie (kortademigheid, pijn op de borst en vermoeidheid), diepe veneuze trombose (pijn en zwelling in een van de ledematen).
- Gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI) die leiden tot een gebrek aan zuurstof (hypoxie), ademhalingsproblemen (dyspneu), snelle ademhaling (tachypneu), gebrek aan zuurstof in het bloed (cyanose), koorts en lage bloeddruk (hypotensie).

### Andere bijwerkingen



**Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 infusies optreden):**

- hoofdpijn

**Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 infusies optreden):**

- versnelling van de hartslag (tachycardie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- koorts (verhoogde lichaamstemperatuur)
- rigors (koud rillerig gevoel) of koude rillingen
- misselijkheid
- braken
- rugpijn
- spierpijn (myalgie)

**Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 infusies optreden):**

- overgevoeligheid
- griep (influenza)
- duizeligheid (bewegingsziekte)
- beven (tremor)
- overgevoeligheid voor licht (fotofobie)
- draaiduizeligheid (vertigo)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- piepende ademhaling
- buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik)
- diarree
- winderigheid
- jeuk (pruritus)
- huiduitslag
- ongemak in armen of benen
- spierspasmen en spierkramp
- nekpijn
- pijn in armen of benen
- borstongemak/pijn op de borst
- vermoeidheid
- gevoel van koude
- gevoel van onbehagen (malaise)
- vochtophoping in de weefsels (oedeem)
- verhoogde hartslag
- kneuzing
- infectie van de urinewegen
- niet-infectieuze hersenvliesontsteking (aseptische meningitis)
- verlaagde aantallen rode bloedcellen en witte bloedcellen
- verminderde eetlust (anorexia)
- slapeloosheid (insomnia)
- nek- of rugpijn en andere symptomen zoals gevoelloosheid, tintelingen en zwakte in armen of benen (radiculair syndroom)
- tijdelijk bewustzijnsverlies (vasovagale syncope)
- ontsteking van het bindvlies van de ogen (conjunctivitis)
- ziekte van de macula, in het netvlies van de ogen (maculopathie)
- wazig zien
- oorpijn
- blauwige verkleuring van de huid (cyanose)
- verhoogde of verlaagde bloeddruk
- overmatig blozen

- bloeduitstorting
- trombose
- het zwellen van één of meerdere lichaamsdelen (meestal een arm of een been) door vochtophoping (lymfoedeem)
- ademhalingsproblemen (dyspneu)
- bloedneus
- overmatig slijm (postnasale drip)
- sinuspijn
- bovenste luchtweg hoestsyndroom
- ongemak in de buik en opgezette buik
- droge mond
- bloedbraken
- acne
- haaruitval (alopecia)
- overmatig zweten (hyperhidrose)
- grote bloeduitstorting in de huid (ecchymose)
- roodheid van de huid (erytheem)
- gewrichtspijn (artralgie)
- skeletspierongemak
- aan infusie gerelateerde reacties of reacties op de plaats van infusie (waaronder roodheid van de huid op de plaats van infusie en pijn op de plaats van infusie)
- zenuwachtigheid
- griepachtige ziekte
- verslechtering van de algemene gezondheidstoestand
- verminderde hoeveelheid hemoglobine
- verhoogd aantal reticulocyten, een bepaald soort bloedcellen
- verlaagde hartslag

### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Er werd vastgesteld dat hoofdpijn, koude rillingen, koorts, misselijkheid, braken, lage bloeddruk, verhoogde hartslag en rugpijn vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Cyanose (zuurstoftekort in het bloed) werd bij één kind gemeld maar niet bij volwassenen.

Bijwerkingen kunnen worden verminderd door naar Flebogamma DIF 50 mg/ml over te schakelen. Raadpleeg uw arts als u meer last krijgt van bijwerkingen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP.

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

De oplossing moet helder of licht melkachtig zijn. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat dit troebel is of bezinsel bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die U niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) humane normale immunoglobuline (IVIg). 1 ml bevat 100 mg humane normale immunoglobuline waarvan ten minste 97% bestaat uit 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

De distributie van de IgG-subklassen is ongeveer 66,6% IgG<sub>1</sub>, 27,9% IgG<sub>2</sub>, 3,0% IgG<sub>3</sub> en 2,5% IgG<sub>4</sub>. Het bevat spoorhoeveelheden van IgA (minder dan 100 microgram/ml).

- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) sorbitol en water voor injecties (zie rubriek 2 voor meer informatie over de bestanddelen).

### Hoe ziet Flebogamma DIF eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Flebogamma DIF is een oplossing voor infusie. Het is een heldere of licht melkachtige, en kleurloze of bleekgele oplossing.

Flebogamma DIF wordt geleverd in injectieflacons van 5 g/50 ml, 10 g/100 ml en 20 g/200 ml.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**  
Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +34 93 571 01 00

**CY/EL**  
Instituto Grifols, S.A.  
Τηλ: +34 93 571 01 00

**CZ**  
Grifols S.R.O.  
Tel: +4202 2223 1415

**DE**  
Grifols Deutschland GmbH  
Tel: +49 69 660 593 100

**DK/FI/IS/NO/SE**  
Grifols Nordic AB  
Tel: +46 8 441 89 50

**FR**  
Grifols France  
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

**IT**

Grifols Italia S.p.A.  
Tel: +39 050 8755 113

**PL**

Grifols Polska Sp. z o. o.  
Tel: +48 22 378 85 60

**PT**

Grifols Portugal, Lda.  
Tel: +351 219 255 200

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3 voor meer informatie):

**Dosering en wijze van toediening**

De dosis en het doseringsschema hangen af van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische reactie. Doses die gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht dienen mogelijk te worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. De volgende doseringsschema's worden gegeven als richtlijn:

De aanbevolen doses worden vermeld in onderstaande tabel:

| <b>Indicatie</b>   | <b>Dosis</b>  | <b>Frequentie van injecties</b>   |
|--|---|---|
| <b><u>Vervangingstherapie:</u></b>                                       |   |   |
| Primaire immunodeficiëntiesyndromen                                      | Begindosis:<br>0,4 - 0,8 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>0,2 - 0,8 g/kg LG | om de 3 - 4 weken   |
| Secundaire immunodeficiënties  | 0,2 – 0,4 g/kg LG   | om de 3 – 4 weken   |
| <b><u>Immunomodulatie:</u></b>   |   |   |
| Primaire immune trombocytopenie  | 0,8 - 1 g/kg LG<br><br>of<br><br>0,4 g/kg LG/dag                              | op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald<br><br>2 - 5 dagen lang         |
| Syndroom van Guillain-Barré  | 0,4 g/kg LG/dag   | 5 dagen lang  |
| Ziekte van Kawasaki  | 2 g/kg LG   | in één dosis, samen met acetylsalicylzuur   |
| Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) | Begindosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG                 | in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen<br><br>om de 3 weken gedurende 1 - 2 dagen |

| Indicatie                                | Dosis   | Frequentie van injecties  |
|--|---|---|
| Multifocale motorische neuropathie (MMN) | Begin dosis:<br>2 g/kg LG<br><br>Onderhoudsdosis:<br>1 g/kg LG<br><br>of<br><br>2 g/kg LG | in verdeelde doses gedurende<br>2 - 5 opeenvolgende dagen<br><br>om de 2 - 4 weken<br><br>om de 4 - 8 weken in verdeelde<br>doses gedurende 2 - 5 dagen |

Flebogamma DIF moet intraveneus worden geïnfundeerd 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.

#### *Pediatrische patiënten*

Aangezien de dosering voor elke indicatie naar lichaamsgewicht wordt gegeven en op geleide van de klinische uitkomst van de bovengenoemde aandoeningen wordt aangepast, wordt de dosering voor kinderen niet als verschillend van die voor volwassenen beschouwd.

#### **Gevallen van onverenigbaarheid**

Flebogamma DIF mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of intraveneuze vloeistoffen. Het dient toegediend via een afzonderlijke intraveneuze lijn.

#### **Bijzondere voorzorgsmaatregelen**

##### **Sorbitol**

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

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

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.**

Het verdient sterke aanbeveling om telkens wanneer een patiënt Flebogamma DIF krijgt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te registreren, zodat de patiënt en de productpartij met elkaar in verband kunnen worden gebracht.

**Instructies voor behandeling en verwijderen**

Het product moet vóór gebruik op kamertemperatuur (niet hoger dan 30 °C) worden gebracht.

De oplossing moet helder en licht melkachtig zijn. Flebogamma DIF niet gebruiken wanneer de oplossing troebel ziet of bezinksel bevat.

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