

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gamunex 10%

100 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg)

Eén ml bevat:

Humaan normaal immunoglobuline _____ 100 mg
(zuiverheid ten minste 98% IgG)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 400 ml bevat: 40 g van humaan normaal immunoglobuline

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

IgG₁ _____ 62,8%

IgG₂ _____ 29,7%

IgG₃ _____ 4,8%

IgG₄ _____ 2,7%

Het minimumgehalte aan anti-mazelen-IgG is 9 IE/ml.

De maximale inhoud IgA is 66 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing is helder of enigszins opalescent en kleurloos of lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde antilichaamproductie
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ondoeltreffende antimicrobiële behandeling en ofwel **bewezen falen van specifieke antilichamen (PSAF)*** of een IgG-serumspiegel < 4 g/l

*PSAF = het falen van een stijging met ten minste factor 2 van de titer van IgG-antilichamen na toediening van vaccins met het pneumokokkenpolysaccharide en met het polypeptideantigeen.

Ter preventie van mazelen vóór of na blootstelling bij vatbare volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar), bij wie actieve immunisatie tegenaangewezen is of niet aanbevolen wordt.

Ook officiële aanbevelingen met betrekking tot het preventieve gebruik van intraveneus humaan immunoglobuline vóór en na blootstelling en actieve immunisatie dienen in overweging genomen te worden.

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

- Primaire immuuntrombocytopenie (ITP) bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of voorafgaand aan een operatie om het aantal bloedplaatjes te corrigeren
- Guillain-Barré-syndroom
- Ziekte van Kawasaki (in combinatie met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Immunomodulatie bij volwassenen in de leeftijd \geq 18 jaar bij:

- Acute ernstige exacerbaties van myasthenia gravis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

IVIg therapie moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immuunsysteem aandoeningen.

Dosering

De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosering per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de klinische respons. De dosis op basis van lichaamsgewicht moet mogelijks worden aangepast bij patiënten met ondergewicht of overgewicht.

De volgende doseringsschema's worden gegeven als advies.

Substitutie therapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalconcentratie (gemeten vóór de volgende infusie) te bereiken van ten minste 6 g/l of binnen het normale referentiebereik voor de populatieleeftijd. 3-6 maanden zijn nodig na de initiatie van de therapie voordat een evenwicht (steady state IgG-spiegels) wordt bereikt. De aanbevolen eenmalige startdosis is 0,4-0,8 g/kg gevolgd door ten minste 0,2 g/kg elke 3-4 weken.

De dosis noodzakelijk om een IgG-dalconcentratie van 6 g/l te bereiken, is in de grootteorde van 0,2-0,8 g/kg/maand. Het doseringsinterval nadat een evenwicht is bereikt, varieert van 3-4 weken. IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en bepaald in samenhang met de incidentie van infectie. Om het percentage bacteriële infecties te verminderen, kan het noodzakelijk zijn om de dosering te verhogen en te streven naar hogere dalconcentraties.

Substitutie therapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

De aanbevolen dosis is 0,2-0,4 g/kg elke 3-4 weken.

IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en bepaald in samenhang met de incidentie van infectie. De dosis moet zo nodig worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te bereiken; bij patiënten met een aanhoudende infectie kan een verhoging van de dosis noodzakelijk zijn; een dosisverlaging kan worden overwogen wanneer de patiënt infectievrij blijft.

Preventie van mazelen vóór of na blootstelling

Preventie na blootstelling

Indien een vatbare patiënt is blootgesteld aan mazelen, moet een dosis van 0,4 g/kg zo spoedig mogelijk en binnen 6 dagen na de blootstelling toegediend worden, die voor een serumspiegel van > 240 mIE/ml van antilichamen tegen mazelen zal zorgen gedurende ten minste 2 weken. De serumspiegels moeten na 2 weken worden gecontroleerd en gedocumenteerd. Een volgende dosis van 0,4 g/kg, eventueel eenmaal te herhalen na 2 weken, kan nodig zijn om de serumspiegel van > 240 mIE/ml te handhaven.

Indien een PID/SID-patiënt aan mazelen is blootgesteld en regelmatig IVIg-infusies krijgt toegediend, moet worden overwogen zo spoedig mogelijk en binnen 6 dagen na de blootstelling een extra dosis IVIg toe te dienen. Een dosis van 0,4 g/kg dient een serumspiegel van > 240 mIE/ml van antilichamen tegen mazelen op te leveren voor minstens 2 weken.

Preventie voorafgaandelijk aan blootstelling

Als een PID/SID-patiënt risico loopt op toekomstige blootstelling aan mazelen en elke 3-4 weken een IVIg-onderhoudsdosis van minder dan 0,53 g/kg krijgt toegediend, dan moet deze dosis eenmaal worden verhoogd tot 0,53 g/kg. Dit dient een serumspiegel van > 240 mIE/ml antilichamen tegen mazelen op te leveren voor minstens 22 dagen na infusie.

Immunomodulatie bij:

Primaire immuuntrombocytopenie

Er zijn twee alternatieve behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg op dag 1; deze dosis kan eenmaal binnen 3 dagen worden herhaald
- 0,4 g/kg dagelijks voor 2-5 dagen. De behandeling kan worden herhaald als een terugval optreedt.

Guillain-Barré-syndroom

0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (mogelijks moet de dosering worden herhaald in geval van recidief).

Ziekte van Kawasaki

2,0 g/kg moet worden toegediend als een enkele dosis. Patiënten moeten tegelijkertijd worden behandeld met acetylsalicylzuur.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)

Startdosis: 2 g/kg verdeeld over 2-5 opeenvolgende dagen

Onderhoudsdosis:

1 g/kg verdeeld over 1-2 opeenvolgende dagen elke 3 weken.

Na elke cyclus moet het behandelingseffect worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling doeltreffend is, dient de arts over langdurige behandeling te beslissen op basis van de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsdosis. De dosering en de intervallen moeten mogelijks worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

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

Onderhoudsdosis: 1 g/kg elke 2-4 weken of 2 g/kg elke 4-8 weken.

Na elke cyclus moet het behandelingseffect worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling doeltreffend is, dient de arts over langdurige behandeling te beslissen op basis van de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsdosis. De dosering en de intervallen moeten mogelijk worden aangepast aan het individuele verloop van de ziekte.

Acute ernstige exacerbaties van myasthenia gravis

2 g/kg verdeeld over 2 opeenvolgende dagen (dosis van 1 g/kg per dag).

Klinisch onderzoek van *Gamunex 10%* bevatte een onvoldoende aantal patiënten van 65 jaar en ouder om een nauwkeurig behandelingseffect te bepalen.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
<u>Substitutie therapie</u>		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	Startdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	om de 3 - 4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	om de 3 - 4 weken
<u>Preventie van mazelen vóór of na blootstelling</u>		
Preventie na blootstelling bij vatbare patiënten	0,4 g/kg	Zo spoedig mogelijk en binnen 6 dagen, eventueel na 2 weken eenmaal te herhalen om de serumspiegel van antilichamen tegen mazelen van > 240 mIU/ml te handhaven.
Preventie na blootstelling bij PID/SID patiënten	0,4 g/kg	Als aanvulling op de onderhoudstherapie, toegediend als een extra dosis binnen 6 dagen na blootstelling.
Preventie vóór blootstelling bij PID/SID patiënten	0,53 g/kg	Indien een patiënt om de 3-4 weken een onderhoudsdosis van minder dan 0,53 g/kg ontvangt, moet deze dosis eenmaal worden verhoogd tot ten minste 0,53 g/kg.
<u>Immunomodulatie:</u>		
Primaire immuuntrombocytopenie	0,8 - 1 g/kg of 0,4 g/kg/d	op dag 1, mogelijk eenmaal herhaald binnen 3 dagen gedurende 2 - 5 dagen
Guillain-Barré-syndroom	0,4 g/kg/d	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis tegelijk met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg	in doses verdeeld over 2 - 5 dagen

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	Onderhoudsdosis: 1 g/kg Startdosis: 2 g/kg Onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	om de 3 weken in doses verdeeld over 1 - 2 dagen in doses verdeeld over 2 - 5 opeenvolgende dagen om de 2 - 4 weken of om de 4 - 8 weken in doses verdeeld over 2 - 5 dagen
Acute ernstige exacerbaties van myasthenia gravis	2 g/kg	toegediend over 2 opeenvolgende dagen (dosis van 1 g/kg per dag)

Pediatrische patiënten

De dosering voor kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die voor volwassenen omdat de dosering voor elke indicatie gebaseerd is op het lichaamsgewicht en moet worden aangepast aan de klinische uitkomst van de hierboven vermelde condities.

Leverfunctiestoornis

Er is geen bewijs beschikbaar dat een dosisaanpassing vereist.

Nierfunctiestoornis

Geen aanpassing van de dosis, tenzij klinisch gerechtvaardigd; zie rubriek 4.4.

Ouderen

Geen aanpassing van de dosis, tenzij klinisch gerechtvaardigd; zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humaan normaal immunoglobuline moet intraveneus worden toegediend met een initiële snelheid van 0,6 - 1,2 ml/kg/uur gedurende een half uur. Zie rubriek 4.4. In het geval van bijwerkingen moet of de toedieningssnelheid worden verminderd of de infusie worden gestopt. Als dit goed wordt getolereerd, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4,8 - 8,4 ml/kg/uur.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulinen) of voor een van de in rubriek 4.4 en 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd wanneer hoge infusiesnelheden (8,4 ml/kg/u) worden gebruikt. Bij kinderen of patiënten met risico op nierfalen mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 4,8 ml/kg/u.

Gamunex 10% mag niet worden gemengd met andere oplossingen voor infusie (bijv. zoutoplossing) en andere geneesmiddelen. Als verdunning nodig is voor de infusie, kan hiervoor 50 mg/ml glucoseoplossing worden gebruikt. Echter, in geval van latente diabetes (waarbij glycosurie van voorbijgaande aard zou kunnen optreden), diabetes, of bij patiënten die een suikerarm dieet volgen, dient het gebruik van 50 mg/ml glucoseoplossing zorgvuldig opgevolgd te worden. Zie ook de waarschuwing over acuut nierfalen hieronder.

De gelijktijdige toediening van *Gamunex 10%* en heparine door middel van een toedieningshulpmiddel met één enkel lumen moet worden vermeden.

Traceerbaarheid

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

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door ervoor te zorgen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor normaal humaan immunoglobuline door het product in het begin langzaam toe te dienen (0,6 – 1,2 ml/kg/u). Voor patiënten bij wie de kans op gevoeligheid groter is (bv. overschakeling van een ander IVIg of eerdere allergische reactie), kan een initiële infusiesnelheid van 0,1 ml/kg/uur worden overwogen
- zorgvuldig gecontroleerd worden op alle mogelijke symptomen gedurende de infusieperiode. In het bijzonder moeten patiënten die naïef zijn voor humaan immunoglobuline, patiënten die overgestapt zijn van een alternatief IVIg-product of als er een lange pauze is geweest sinds de vorige infusie, gecontroleerd worden tijdens de eerste infusie en tijdens het eerste uur na de eerste infusie in de gecontroleerde omgeving van een zorginstelling, om mogelijke bijwerkingen te kunnen detecteren en om ervoor te zorgen dat in geval van problemen onmiddellijk een noodbehandeling kan worden gegeven. Alle overige patiënten moeten ten minste gedurende 20 minuten na toediening geobserveerd worden.

Voor alle patiënten gelden volgende vereisten voor IVIg-toediening:

- Adequate hydratatie vóór aanvang van de IVIg infusie
- Controle van de urine-uitscheiding
- Controle van de serumcreatininewaarden
- Vermijding van concomitant gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

In het geval van bijwerkingen, moet of de infusiesnelheid worden verminderd of de infusie worden gestopt. De noodzakelijke behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking.

Infusie gerelateerde reactie

Bepaalde bijwerkingen (bijvoorbeeld hoofdpijn, overmatig blozen, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, nausea en hypotensie) kunnen in verband worden gebracht met de infusiesnelheid. De aanbevolen infusiesnelheid beschreven in rubriek 4.2 moet nauwkeurig gevolgd worden. Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd worden op eventuele symptomen tijdens de infusieperiode.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen

- bij patiënten die humaan normaal immunoglobuline voor de eerste keer toegediend krijgen of, in zeldzame gevallen wanneer er wordt omgeschakeld van product van humaan normaal immunoglobuline of wanneer er lange tijd is verstreken sinds de vorige infusie
- bij patiënten met een actieve infectie of een onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam.

Anafylaxie kan zich ontwikkelen bij patiënten

- met niet-detecteerbaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline hadden getolereerd

In het geval van een shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden ingesteld.

Trombo-embolie

Het is klinisch bewezen dat er een verband is tussen toediening van IVIg en trombo-embolische gebeurtenissen zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze trombose. Er wordt aangenomen dat dit verband houdt met een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge aanvoer van immunoglobulinen bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met verhoogd risico voor trombotische gebeurtenissen (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekte of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langdurige periodes van immobiliteit, zwaar hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten die bloedviscositeit verhogen).

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

Acuut nierfalen

Gevalen van acuut nierfalen werden gerapporteerd bij patiënten die IVIg-therapie ontvingen. In de meeste gevallen zijn risicofactoren geïdentificeerd zoals bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, concomitante nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

Nierparameters moeten worden beoordeeld vóór infusie van IVIg, met name bij patiënten van wie wordt geacht dat ze mogelijk een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van acuut nierfalen, en opnieuw op de aangewezen intervallen. Bij patiënten met een verhoogde kans op acuut nierfalen moeten IVIg-producten worden toegediend met de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis. In geval van een nierfunctiestoornis moet overwogen worden om de toediening van IVIg stop te zetten.

Hoewel meldingen over nierfunctiestoornissen en acuut nierfalen in verband gebracht werden met het gebruik van veel geregistreerde IVIg-producten die verschillende hulpstoffen zoals sucrose, glucose en maltose bevatten, namen de stoffen met sucrose als stabilisator een disproportioneel deel van het totale aantal voor hun rekening. Risicopatiënten dienen daarom IVIg-producten te krijgen die deze hulpstoffen niet bevatten. *Gamunex 10%* bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

AMS werd gemeld in samenhang met een IVIg-behandeling. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de IVIg-behandeling. Cerebrospinale vloeistof (CSV) blijkt na onderzoek vaak positief met pleiocytosis tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk uit de granulocytenfamilie, en verhoogde eiwitniveaus tot enkele honderden mg/dl. AMS kan vaker optreden in samenhang met een hoge (2 g/kg) IVIg-behandelingsdosis.

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek ondergaan, waaronder onderzoek van CSV, 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 bloedgroepantistoffen bevatten die mogelijk fungeren als hemolysinen en *in vivo* coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline induceren, waardoor een positieve directe antiglobulinereactie (Coombs-test) ontstaat en, zelden, hemolyse. Hemolytische anemie kan zich ontwikkelen na een IVIg-behandeling als gevolg van verbeterde sequestratie van RBC. IVIg-recipienten moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8).

De volgende risicofactoren werden in verband gebracht met de ontwikkeling van hemolyse: hoge doses die worden gegeven als één enkele toediening of verdeeld over verschillende dagen, een andere bloedgroep dan O, en een onderliggende inflammatoire toestand. Verhoogde waakzaamheid wordt aanbevolen bij patiënten met een andere bloedgroep dan O en die hoge doseringen krijgen voor non-PID-indicaties. Hemolyse wordt zelden gemeld bij patiënten die een substitutietherapie voor primaire immunodeficiëntie krijgen.

Geïsoleerde gevallen van met hemolytische anemie gerelateerd(e) nierfunctiestoornissen/nierfalen met fatale afloop hebben plaatsgevonden.

Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke daling van het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, werden gemeld na behandeling met IVIg. Doorgaans treedt dit op binnen uren of dagen na toediening van IVIg en verdwijnt het spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI)

Bij patiënten die IVIg toegediend kregen, zijn enkele gevallen gemeld van acuut niet-cardiogeen longoedeem (transfusiegerelateerd acuut longletsel [TRALI]). TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. Symptomen van TRALI ontwikkelen zich doorgaans tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1 - 2 uur. Daarom moeten ontvangers van IVIg worden gemonitord op en moet de IVIg-infusie onmiddellijk worden stopgezet in geval van longgerelateerde bijwerkingen. TRALI is een mogelijk levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling op de afdeling intensieve zorgen vereist.

Interferentie met serologische tests

Na de toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische tests.

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

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties door gebruik van geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma te voorkomen zijn donorselectie, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke indicatoren voor infecties en het gebruik van productiestappen die effectief virussen inactiveren dan wel verwijderen. Desondanks kan de mogelijkheid van overdracht van infectieuze agentia niet helemaal uitgesloten worden bij toediening van geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma. Dit is eveneens van toepassing voor onbekende of pas ontdekte virussen en andere pathogenen.

De genomen voorzorgsmaatregelen worden als effectief beschouwd tegen virussen met een envelop, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV).

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen virussen zonder envelop, zoals HAV en parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring betreffende het achterwege blijven van transmissie van hepatitis A en parvovirus B19 door immunoglobulinen. Er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antistoffen een belangrijke bijdrage levert aan de virusveiligheid.

Om een link te behouden tussen de patiënt en de batch van het product, wordt sterk aangeraden bij iedere toediening van *Gamunex 10%* aan een patiënt, de naam en het batchnummer van het product te registreren.

Pediatrische patiënten

Hoewel beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt er verwacht dat dezelfde waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en risicofactoren van toepassing zijn op de pediatrische patiënten. In post-marketing rapporten werd waargenomen dat hoge dosis IVIg indicaties bij kinderen, vooral bij de ziekte van Kawasaki, verbonden zijn met een verhoogd aantal meldingen van hemolytische anemie in vergelijking met andere IVIg indicaties bij kinderen.

Artsen moeten een controle van het hemoglobinegehalte 24 - 48 uur na het afronden van IVIg sterk overwegen bij het vermoeden van hemolytische anemie. Indien een herbehandeling nodig is, wordt bij het vermoeden van hemolytische anemie sterk aangeraden om het hemoglobinegehalte een week na de daaropvolgende IVIg toediening te controleren. Ouders moeten de instructie krijgen om terug te komen indien hun kind symptomen van hemolytische anemie vertoont, zoals bleekheid, lethargie, donkere urine, kortademigheid of hartkloppingen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per eenmalige dosis (tot een maximum van 2 g/kg), dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccines

Behandeling met immunoglobulinen kan gedurende een periode van minstens 6 weken tot 3 maanden de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccines verminderen, zoals vaccins tegen mazelen, rode hond, bof of waterpokken. Na toediening van dit geneesmiddel moet een periode van 3 maanden verstrijken voordat vaccinatie met levend verzwakte virusvaccins kan plaatsvinden. In het geval van mazelen kan deze beperking wel 1 jaar duren. Daarom moeten patiënten die het mazelenvaccin ontvangen hun antistoffenstatus laten checken.

Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica moet worden vermeden.

Pediatrische patiënten

Hoewel er geen specifiek onderzoek naar interacties is uitgevoerd bij pediatriche patiënten, worden geen verschillen verwacht tussen volwassenen en kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies. Het dient daarom alleen met zorg gegeven te worden aan zwangere vrouwen. Van IVIg-producten werd aangetoond dat ze de placenta passeren, en wel in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten op het verloop van de zwangerschap, op de foetus of op de pasgeborene worden verwacht.

Borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij moeders die borstvoeding geven, werd niet bepaald in gecontroleerde klinische studies; het product dient daarom enkel met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven. Immunoglobulinen worden in de moedermelk uitgescheiden. Er worden geen negatieve effecten verwacht bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zijn te verwachten.

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

Gamunex 10% heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Toch moeten patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens de behandeling wachten totdat deze verdwijnen vooraleer te gaan rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door normale humane immunoglobulinen (volgens afnemende frequentie) omvatten (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nausea, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn
- omkeerbare hemolytische reacties; met name bij patiënten met bloedgroep A, B en AB en (in zeldzame gevallen) hemolytische anemie vereisen een transfusie
- (in zeldzame gevallen) een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt geen overgevoeligheid heeft vertoond bij eerdere toediening
- (in zeldzame gevallen) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus - frequentie niet bekend)
- (in zeer zeldzame gevallen) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze trombosen
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van verhoogde serumcreatininewaarde en/of optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI)

Getabuleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande tabel werd opgesteld volgens de orgaanclassificatie van het MedDRA-systeem (SOC en Preferred Term Level).

De frequenties werden geëvalueerd aan de hand van de volgende conventies: 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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Bron van de veiligheidsdatabase: klinische onderzoeken waarbij in totaal 703 patiënten werden blootgesteld aan Gamunex 10% (in totaal 4.378 infusies)

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis	Soms	Soms
	Sinusitis, urethritis, virale bovensteluchtweginfectie	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolytische anemie, lymfocytose	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms	Zelden
Psychische stoornissen	Angst	Soms	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Soms	Soms
	Afonie	Soms	Zelden
Oogaandoeningen	Fotofobie	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak	Soms
	Hypertensieve crisis, hypotensie, overmatig blozen, hyperemie	Soms	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Piepende ademhaling, hoesten, nasale verstopping	Soms	Soms
	Dyspneu	Soms	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, braken	Vaak	Soms
	Abdominale pijn, diarree, dyspepsie	Soms	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, pruritus, urticaria	Vaak	Soms
	Huidexfoliatie, dermatitis, contactdermatitis, palmerythem	Soms	Zelden
	Artralgie, rugpijn	Vaak	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Soms	Soms
	Skeletspierstelselpijn, skeletspierstijfheid, nekpijn	Soms	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hemoglobinurie	Soms	Zelden
	Pyrexie	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Influenza-achtige ziekte, koude rillingen, vermoeidheid	Vaak	Soms
	Asthenie	Soms	Soms
	Pijn op de borst, injectieplaatsreactie, malaise	Soms	Zelden
Onderzoeken	Bloeddruk verhoogd, gehalte aan witte bloedcellen verlaagd, hemoglobine verlaagd, vrije hemoglobine aanwezig, sedimentatiesnelheid van de rode bloedcellen verhoogd	Soms	Zelden

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Soms	Zelden

Pediatrische patiënten

De incidentie, het type en de hevigheid van de bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, in het bijzonder bij risicopatiënten waaronder zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een verstoorde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humaan normaal immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt doorgaans bereid uit het gepoolde plasma van niet minder dan 1.000 donoren. Het heeft een verdeling van immunoglobuline G-subklassen met praktisch dezelfde verhouding als in normaal humaan plasma. Voldoende doses van dit geneesmiddel kan abnormaal lage immunoglobuline G-waarden herstellen tot normale waarden. Het werkingsmechanisme in andere indicaties dan de substitutietherapie is nog niet volledig opgehelderd.

Gamunex 10% is bijgesteld tot een zwak zure pH-waarde. Doordat *Gamunex 10%* een geringe bufferende werking heeft, wordt het snel geneutraliseerd door het bloed tijdens de infusie. Zelfs na toediening van hoge doses *Gamunex 10%* werd geen wijziging in de pH van het bloed waargenomen. De osmolaliteit is 258 mOsmol/kg oplossing en benadert dus de normale waarden (285 - 295 mOsmol/kg).

Klinisch onderzoek uitgevoerd met *Gamunex 10%* bij patiënten met chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP):

De werkzaamheid en veiligheid van *Gamunex 10%* zijn bij de behandeling van CIDP onderzocht aan de hand van het IVIg-C CIDP werkzaamheidsonderzoek (ICE studie), een dubbelblinde,

gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. In totaal werden 117 CIDP patiënten gerandomiseerd om *Gamunex 10%* of placebo om de 3 weken toegediend te krijgen. Startdosis was 2 g/kg lichaamsgewicht; onderhoudsdosis was 1 g/kg lichaamsgewicht.

Het percentage patiënten met een klinische respons (gemeten aan de hand van de verbetering in INCAT disability score en instandhouding van ≥ 1 verbetering op 24 weken werkzaamheidsperiode) was significant hoger in de *Gamunex 10%* groep (54%), vergeleken met de placebogroep (21%, $p=0.0002$). Spiersterkte gemeten met de MRC score en grijpkracht en sensatie gemeten met de ISS-score verbeterden significant meer in de *Gamunex 10%* groep vergeleken met placebo.

Gezien het beperkte aantal patiënten ≥ 65 jaar dat in het onderzoek werd geïncludeerd, kan geen precies behandelingseffect gemeten worden met betrekking tot de INCAT-score; voor grijpkracht is een statistisch significant behandelingseffect aangetoond ten gunste van *Gamunex 10%*

Van de patiënten met een klinische respons reageerde minder dan de helft na de aanvangsdosis (in week 3), maar de meesten reageerden na de tweede dosis (in week 6). Niet-responders werden overgeplaatst naar een alternatieve behandeling, weer met een maximum van 24 weken therapie.

Alle patiënten met een klinische respons werden weer gerandomiseerd in een extensiefase voor nogmaals 6 maanden onderhoudstherapie met *Gamunex 10%* of placebo. Van de vorige responders van *Gamunex 10%* was het werkelijke terugvalpercentage significant hoger bij de patiënten die gerandomiseerd werden in de placebogroep (42%) dan degene die gerandomiseerd werden naar de *Gamunex 10%* groep (13%, $p=0,012$).

Het ICE-onderzoek heeft korte- en een lange-termijn werkzaamheid van *Gamunex 10%* bij de behandeling van CIDP aangetoond. De resultaten zijn samengevat in de volgende tabel.

Primair eindpunt en andere resultaten van het ICE -onderzoek

	<i>Gamunex 10%</i>	Placebo	p
Reactiepercentage tijdens de werkzaamheidsperiode (primaire eindpunt)	54%	21%	0.0002
Waarschijnlijkheid van terugval in de extensieperiode	13%	45%	0.013
Grijpkracht (kPA) ¹ (wijziging ten opzichte van de baseline)			
Dominante hand	13.2	1.5	0.0008
Niet-dominante hand	13.3	4.3	0.005
Spiersterkte (MRC ³ totaalscore) ¹ (wijziging ten opzichte van de baseline)	3.3	0.2	0.001
Sensibiliteit (ISS ⁴ score) ² (wijziging ten opzichte van de baseline)	-1.2	0.2	0.021

¹ verbetering weergegeven met een positief getal

² verbetering weergegeven met een negatief getal

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT Sensory Sum Score

Klinische onderzoeken uitgevoerd met *Gamunex 10%* bij patiënten met exacerbaties van myasthenia gravis:

De studie van Zinman et al. (2007) was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in 51 patiënten om de werkzaamheid te evalueren van *Gamunex 10%*, 2 g/kg toegediend over 2 opeenvolgende dagen bij Myasthenia gravis (MG) exacerbaties. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de wijziging in *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG)-score op dag 14 ten opzichte van baseline (dag 0). Op dag 14, was de gemiddelde wijziging in QMG-score -2.54 ($p=0.047$). Een klinisch relevant effect op MG exacerbaties werd enkel geobserveerd in de verkennende subgroep van patiënten met matige tot ernstige MG bij baseline (QMG-score > 10.5), met een gemiddelde wijziging van -3.39 ($p = 0.010$).

Bijkomende ondersteuning van deze bevindingen komt uit een multicenter, prospectief, open-label, niet-gecontroleerd klinisch onderzoek dat ook de werkzaamheid en veiligheid van Gamunex 10% onderzocht in de behandeling van MG exacerbaties. In totaal werden 49 patiënten opgenomen in het klinische onderzoek; ze kregen een enkele, totale dosis van 2 g/kg *Gamunex 10%* over 2 opeenvolgende dagen (dosis van 1 g/kg per dag). Er namen geen MuSK antilichaam-positieve patiënten deel.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de wijziging in QMG-score op dag 14 ten opzichte van baseline. De gemiddelde wijzigingen in QMG-score waren -6.4 voor de evalueerbare- en -6.7 voor de veiligheidspopulatie. Analyse van de resultaten van de secundaire en verkennende eindpunten (beoordeeld door QMG, MG-ADSL en samengestelde MG-scores) ondersteunde de bevindingen van het primaire eindpunt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Humaan normaal immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger.

Distributie

Het wordt relatief snel verdeeld tussen plasma en extravasculaire vloeistof; na ongeveer 3–5 dagen wordt evenwicht bereikt tussen intra- en extravasculaire compartimenten.

Eliminatie

Humaan normaal immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 35 dagen, zoals bepaald bij patiënten met primaire antistofdeficiëntiesyndroom, en overschrijdt dus die van 21 dagen zoals beschreven in de literatuur bij gezonde personen. Deze halfwaardetijd kan van patiënt tot patiënt variëren, in het bijzonder bij primaire immunodeficiëntie.

IgG- en IgG-complexen worden afgebroken in de cellen van het mononucleaire fagocyt systeem.

Pediatrische patiënten

Naar verwachting zijn er geen verschillen in farmacokinetische eigenschappen bij de pediatrische patiënten.

Preventie van mazelen vóór of na blootstelling

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij vatbare patiënten met betrekking tot *profylaxe voor en na blootstelling aan mazelen*.

Gamunex 10% voldoet aan de minimale specificatiedrempel voor de werkzaamheid van antilichamen tegen mazelen van 0,36 x de norm van het Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). De dosering is gebaseerd op farmacokinetische berekeningen waarbij rekening wordt gehouden met het lichaamsgewicht, het bloedvolume en de halfwaardetijd van immunoglobulinen.

Deze berekeningen voorspellen een:

- Serumtiter na 13,5 dagen = 270 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg) Dit biedt een veiligheidsmarge die meer dan twee keer zo groot is als de door de WHO vastgestelde beschermende titer van 120 mIE/ml
- Serumtiter na 22 dagen ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg)
- Serumtiter op 22 dagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dosis: 0,53 g/kg - profylaxe vóór blootstelling)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Aangezien toediening van immunoglobulinen in dierstudies kan leiden tot de vorming van antistoffen, zijn preklinische veiligheidsgegevens beperkt beschikbaar. In de uitgevoerde acute en subacute dierstudies liet *Gamunex 10%* geen speciaal risico voor de mens zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren.

Het product mag in de originele verpakking gedurende een aaneengesloten periode van ten hoogste 6 maanden bij kamertemperatuur (beneden 25°C) bewaard worden. In dat geval loopt de houdbaarheidstermijn van het product af aan het eind van deze 6-maandenperiode.

De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de doos. De nieuwe vervaldatum mag de gedrukte vervaldatum niet overschrijden. Daarna moet het gebruikt of vernietigd worden. Opnieuw in de koelkast of in de diepvries bewaren is niet mogelijk.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor intraveneuze infusie in Type I of II glazen injectieflacons met chloorbutyl stoppers.

Verpakkingsgrootten:

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g van humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 400 ml bevat: 40 g van humaan normaal immunoglobuline

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet voor gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht. De oplossing moet helder tot licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel zijn. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten mogen niet worden gebruikt.

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

Zodra de injectieflacon is aangeprikt, dient de inhoud onmiddellijk geïnfundeed te worden.

Opnieuw bewaren, ook in een koelkast, is niet toegestaan vanwege mogelijke microbiële contaminatie.

Indien verdunning noodzakelijk is voor de infusie, dan mag hiervoor 50 mg/ml glucose-oplossing gebruikt worden. Niet te verdunnen met fysiologische zoutoplossing.
De gelijktijdige toediening van *Gamunex 10%* en heparine door middel van een toedieningshulpmiddel met één enkel lumen moet worden vermeden.

Infuuslijnen mogen gespoeld worden met een 50 mg/ml glucoseoplossing of met een natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) en mogen niet gespoeld worden met heparine.

Een heparineslot waarlangs *Gamunex 10%* toegediend werd, moet gespoeld worden met een 50 mg/ml glucoseoplossing of met een natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) en mag niet gespoeld worden met heparine.

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

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Duitsland
Tel.: +49-69-660 593 100

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

BE337102	(10 ml)
BE337111	(50 ml)
BE337127	(100 ml)
BE337136	(200 ml)
BE494062	(400 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 maart 2009
Datum van laatste verlenging: 8 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026

□ _____

Instructies voor het gebruik van de injectieflacons (enkel voor de injectieflacons van 50 ml, 100 ml, 200 ml en 400 ml)

De injectieflacons worden geleverd met een hanger/etiketcombinatie (Fig.1). Na het aanprikken met de infuusset (Fig.2), wordt de injectieflacon omgekeerd en de lus van de hanger omgevouwen (Fig. 3). **Druk stevig met de vinger om een vouw te maken aan beide kanten waar de lus vastzit** aan de rest van de hanger/etiketcombinatie (Fig.4). De injectieflacon wordt met de lus opgehangen aan de infusiestandaard (Fig.5).



Fig. 1



Fig. 2

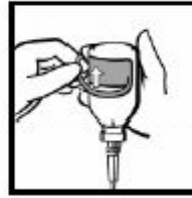


Fig. 3



Fig. 4

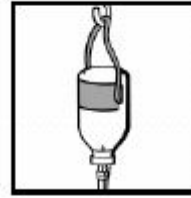


Fig. 5