

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Deqsiga 100 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane normale immunoglobuline (IVIg)

Een ml bevat:

Humane normale immunoglobuline100 mg
(zuiverheid van ten minste 98% IgG)

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

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

Verdeling van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG1 $\geq$ 56,9 %

IgG2 $\geq$ 26,6 %

IgG3 $\geq$ 3,4 %

IgG4 $\geq$ 0,3 %

Het maximale gehalte aan IgA is 2 microgram/ml.

Geproduceerd uit humaan donorplasma.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Het is een heldere of licht opaalachtige, en kleurloze of bleekgele oplossing. De oplossing heeft een pH van 4,6 - 5,1 en een osmolaliteit van 240 - 300 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (leeftijd 0-18) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met tekortschietende productie van antilichamen.
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel ***proven specific antibody failure (PSAF)**** of een IgG-serumconcentratie van < 4 g/l.

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

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

- Primaire immuuntrombocytopenie (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of vóór een chirurgische ingreep ter correctie van het trombocytenaantal.
- Syndroom van Guillain-Barré.
- Ziekte van Kawasaki (in samenhang met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2).
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP).
- Multifocale motorische neuropathie (MMN).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De dosis en het doseringsschema worden bepaald door de indicatie.

De dosis moet mogelijk voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld afhankelijk van de klinische reactie. De dosis op basis van lichaamsgewicht dient mogelijk aangepast te worden bij patiënten met ondergewicht of overgewicht.

De volgende doseringsschema's worden gegeven als leidraad.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalconcentratie te bereiken (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 6 g/l of een concentratie die valt binnen het normaalwaardenbereik voor de leeftijdsgroep. Het duurt 3 - 6 maanden na aanvang van de therapie voordat een evenwichtstoestand (steady-state IgG-concentratie) ontstaat. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,4 - 0,8 g/kg lichaamsgewicht (LG), gevolgd door ten minste 0,2 g/kg om de 3 - 4 weken.

De vereiste dosis voor een IgG-dalconcentratie van 6 g/l ligt in de orde van 0,2 - 0,8 g/kg/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van 3 tot 4 weken. De IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infectie. Het kan nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar een hogere doorvoersnelheid om het aantal bacteriële infecties te verlagen.

Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

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

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

Immunomodulatie bij:

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP)

Er zijn twee mogelijke behandelingsschema's:

- 0,8 - 1 g/kg toegediend op dag 1; deze dosis mag eenmaal in de 3 dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende 2 - 5 dagen. De behandeling kan worden herhaald als zich een terugval voordoet.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (mogelijk herhaalde dosering in geval van recidief).

Ziekte van Kawasaki

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

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)

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

Onderhoudsdosis: 1 g/kg verdeeld over 1 - 2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.

Het effect van de behandeling moet na elke cyclus worden geëvalueerd; als de behandeling na 6 maanden geen effect laat zien, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling effect heeft, moet langdurige behandeling plaatsvinden naar oordeel van de arts, gebaseerd op de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsdoses. De dosering en intervallen dienen mogelijk aan het individuele beloop van de ziekte te worden aangepast.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Aanvangsdosis: 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 gedurende 2 - 5 dagen.

Het effect van de behandeling moet na elke cyclus worden geëvalueerd; als de behandeling na 6 maanden geen effect laat zien, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de behandeling effect heeft, moet langdurige behandeling plaatsvinden naar oordeel van de arts, gebaseerd op de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsdoses. De dosering en intervallen dienen mogelijk aan het individuele beloop van de ziekte te worden aangepast. De aanbevolen doses zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Tabel 1: De indicaties en aanbevolen doseringen

Vervangingstherapie

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
Primaire immuundeficiëntiesyndromen	aanvangsdosis: 0,4 - 0,8 g/kg	om de 3 - 4 weken
	onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1).	0,2 - 0,4 g/kg	om de 3 - 4 weken

Immunomodulatie

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
Primaire immuuntrombocytopenie	0,8 - 1 g/kg of 0,4 g/kg/d	op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald. gedurende 2 - 5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/d	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis, samen met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	aanvangsdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg	In verdeelde doses gedurende 2 - 5 opeenvolgende dagen om de 3 weken in verdeelde doses gedurende 1 - 2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	aanvangsdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	In verdeelde doses gedurende 2 - 5 opeenvolgende dagen. om de 2 - 4 weken of om de 4 - 8 weken in verdeelde doses gedurende 2 - 5 dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0 - 18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen, omdat de dosering voor elke indicatie wordt bepaald door het lichaamsgewicht en moet worden aangepast aan de klinische uitkomst van de bovenvermelde aandoeningen.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen aanwijzingen beschikbaar die een dosisaanpassing van de dosis nodig maken.

Verminderde nierfunctie

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

Ouderen

Geen dosisaanpassing bij patiënten ≥ 65 jaar, tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humane normale immunoglobuline moet intraveneus worden toegediend met een aanvangssnelheid van 0,5 ml/kg LG/uur gedurende 30 minuten. Bij bijwerkingen moet de toedieningssnelheid worden verlaagd of moet de infusie worden stopgezet. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot een maximum van 6 ml/kg LG/uur. Klinische gegevens van een beperkt aantal patiënten wijzen er ook op dat volwassen PID-patiënten een infusiesnelheid tot 8 ml/kg LG/uur kunnen verdragen. Zie rubriek 4.4 voor meer voorzorgsmaatregelen bij gebruik.

Als Deqsigá vóór infusie moet worden verdund, kan het worden verdund met een 5%-glucoseoplossing tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (5% immunoglobuline). Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) (humane immunoglobulinen) of voor een van de hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4 en 6.1).

Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen tegen IgA hebben ontwikkeld, want het toedienen van een IgA-bevattend product kan leiden tot anafylaxie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden vermeden door te controleren of/zorgen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor humane normale immunoglobuline, door het geneesmiddel eerst langzaam toe te dienen (0,5 ml/kg LG/uur).
- zorgvuldig worden gecontroleerd op eventuele symptomen tijdens de infusieperiode. Met name patiënten die nog niet eerder met humane normale immunoglobuline zijn behandeld, patiënten die voorheen een ander IVIg-product kregen of patiënten bij wie een lange periode verstreken is sinds de vorige infusie, moeten tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie worden geobserveerd in een gecontroleerde gezondheidszorgomgeving om mogelijke ongewenste symptomen te kunnen detecteren en om te zorgen dat een noodbehandeling onmiddellijk kan worden gegeven als zich problemen zouden voordoen. Alle andere patiënten moeten ten minste 20 minuten na de toediening te worden geobserveerd.

Bij alle patiënten is bij de toediening van IVIg het volgende nodig:

- toereikende hydratatie voorafgaand aan de start van de IVIg-infusie
- controleren van de hoeveelheid uitgeplaste urine
- controleren van het creatininegehalte in het serum
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

In het geval van bijwerkingen moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. De vereiste behandeling hangt af van de aard en ernst van de bijwerking.

Als verdunning van Deqsigá tot lagere concentraties is vereist voor patiënten met diabetes mellitus, moet het gebruik van een 5%-glucoseoplossing voor verdunning heroverwogen worden.

Reactie op de infusie

Bepaalde bijwerkingen (zoals hoofdpijn, overmatig blozen, rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie) kunnen gerelateerd zijn aan de infusiesnelheid. De in rubriek 4.2 aanbevolen infusiesnelheid dient strikt te worden aangehouden. Gedurende de hele infusieperiode moeten patiënten nauwlettend gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd worden op mogelijke symptomen.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden:

- bij patiënten die voor het eerst humane normale immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer van humane normale immunoglobulineproduct wordt gewisseld of wanneer lange tijd verstreken is sinds de vorige infusie;
- bij patiënten met een actieve infectie of onderliggende chronische ontsteking.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Deqsig heeft een zeer laag IgA-gehalte (niet meer dan 2 microgram/ml). Van bereidingen zonder IgA is aangetoond dat ze beter worden verdragen door sommige patiënten die reageerden op IVIg-bereidingen met een hogere IgA-concentratie. Maar de drempelwaarde van de IgA-concentratie waar de patiënten gevoelig voor zouden zijn, is niet duidelijk.

Anafylaxie kan optreden bij elke met IVIg behandelde patiënt, waaronder bij patiënten:

- met niet-detecteerbare IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die een eerdere behandeling met humane normale 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 voorvallen 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 voorvallen (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 op de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis worden toegediend.

Acute nierinsufficiëntie

Bij patiënten die IVIg-therapie kregen, is acute nierinsufficiëntie gerapporteerd. In de meeste gevallen konden risicofactoren worden aangewezen zoals een reeds aanwezige nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

Voorafgaand aan de infusie van IVIg moeten de nierparameters worden beoordeeld, vooral bij patiënten bij wie een potentieel verhoogd risico op het ontwikkelen van acuut nierfalen is geconstateerd, en nogmaals met passende intervallen. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten op de laagst haalbare infusiesnelheid en dosis worden toegediend. Bij verminderde nierfunctie moet stopzetting van IVIg worden overwogen.

Hoewel meldingen over renale disfunctie en acuut nierfalen in verband worden gebracht met het gebruik van een groot aantal toegelaten IVIg-producten die diverse hulpstoffen zoals sucrose, glucose en maltose bevatten, 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. Deqsig bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Aseptische meningitis (AMS)

Er zijn gevallen gemeld waarbij de behandeling met IVIg gepaard ging met AMS. Het syndroom doet zich meestal voor binnen enkele uren tot 2 dagen na de IVIg-behandeling. Onderzoek van het cerebrospinale vocht (CSF) laat vaak pleocytose zien tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk van granulocytair oorsprong, en verhoogde eiwitconcentraties tot enkele honderden mg/dl. AMS kan vaker voorkomen bij een behandeling met hoge IVIg-dosis (2 g/kg).

Patiënten die dergelijke klachten en verschijnselen vertonen, moeten een grondig neurologisch onderzoek krijgen, waaronder onderzoek van de CSF, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Staken van de behandeling met IVIg heeft geleid tot afname van AMS binnen enkele dagen, zonder gevolgen.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen antistoffen tegen bloedgroepen bevatten die kunnen werken als hemolysinen en *in-vivo*-coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline kunnen veroorzaken, wat een positieve directe antiglobulinetest (Coombs-test) en, in zeldzame gevallen, hemolyse kan veroorzaken. Na IVIg-therapie kan een hemolytische anemie ontstaan als gevolg van verhoogde sekwestratie van rode bloedcellen. Patiënten die IVIg toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op klinische klachten of verschijnselen van hemolyse. (zie rubriek 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Een tijdelijke afname in het aantal neutrofielen en/of episodes van neutropenie, soms ernstig, zijn gemeld na behandeling met IVIg's. Deze treedt gewoonlijk binnen uren of dagen na de toediening van IVIg op en verdwijnen spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI)

Bij patiënten aan wie IVIg is toegediend, is acuut niet-cardiogeen longoedeem (TRALI, transfusiegerelateerd acuut longletsel) gerapporteerd. TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. Symptomen van TRALI ontstaan gewoonlijk gedurende of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1 - 2 uur. Daarom moeten ontvangers van IVIg nauwlettend worden gecontroleerd en moet IVIg-infusie bij bijwerkingen aan de longen onmiddellijk worden gestopt. TRALI is een potentieel levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling vereist op een intensivere afdeling.

Interferentie met serologische tests

Na de toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van diverse passief overgebrachte antistoffen in het bloed van patiënten leiden tot een vertekend positief resultaat in serologische tests.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erytrocytenantigenen, zoals A, B of D, kan bepaalde serologische tests voor antistoffen tegen erytrocyten, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test) verstoren.

De toediening van Deqsig kan fout-positieve waarden opleveren bij assays die afhankelijk zijn van de detectie van bèta-D-glucanen voor de diagnose van schimmelinfecties. Dit kan aanhouden in de weken die volgen na infusie van het product.

Overdraagbare agentia

Deqsig is vervaardigd uit humaan plasma. Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die vervaardigd zijn uit humaan bloed of plasma, zijn

onder meer selectie van donoren, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers 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 vervaardigd zijn uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en andere 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 virussen hepatitis A-virus en parvovirus B19.

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

Het wordt sterk aangeraden om elke keer dat Deqsig a aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het batchnummer van het product te registreren om zo een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het product.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten hebben geen specifieke risico's wat betreft een van de bovengenoemde bijwerkingen. Pediatriche patiënten kunnen gevoeliger zijn voor volumeoverbelasting (zie rubriek 4.9).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Verduunning van Deqsig met een 5%-glucoseoplossing kan leiden tot een verhoogd glucosegehalte in het bloed.

Vaccins met verzwakte levende virussen

Na toediening van immunoglobuline kan de doeltreffendheid van vaccins met verzwakte levende virussen zoals mazelen, rodehond, de bof en waterpokken gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden lager zijn dan normaal. Na toediening van dit geneesmiddel moet een intervalperiode van 3 maanden verstrijken vóór vaccinatie met levende verzwakte virussen. Bij mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten dan ook hun antilichaamstatus laten controleren.

Lisdiuretica

Vermijd gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties gelden zowel voor volwassenen als voor kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In gecontroleerde klinische studies is niet vastgesteld of dit geneesmiddel veilig is voor gebruik bij humane zwangerschap. Het geneesmiddel mag dan ook uitsluitend met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat IVIg-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester.

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus of het pasgeboren kind.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk. Er worden geen negatieve effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor de vruchtbaarheid.

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

Deqsig heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om te fietsen en machines te bedienen omdat het duizeligheid of misselijkheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen ervaren, kunnen het beste wachten totdat de bijwerkingen overgaan voordat ze een voertuig gaan besturen of machines gaan gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van de veiligheid

Er kunnen af en toe bijwerkingen optreden die door humane normale immunoglobulinen zijn veroorzaakt (in afnemende frequentie), zoals (zie ook rubriek 4.4):

- 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 of AB, en (zelden) hemolytische anemie waarvoor transfusie nodig is,
- (zelden) een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheidsreacties vertoond heeft,
- (zelden) voorbijgaande huidreacties (inclusief 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 verhoging van de creatinineconcentratie in serum en/of optreden van acuut nierfalen,
- gevallen van transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI).

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel is ingedeeld in systeem/orgaanklassen volgens MedDRA (SOC en voorkeursterniveau).

Frequenties zijn 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 ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen

Systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Aseptische meningitis	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak	Soms
	Lymfadenopathie	Vaak	Zelden
	Hemolyse	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms	Zelden
	Anafylactische reactie	Soms	Zelden
	Anafylactische shock	Niet bekend	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak	Soms
Psychische stoornissen	Angst	Vaak	Soms
	Slapeloosheid	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Vaak	Soms
	Migraine	Vaak	Soms
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Soms	Zelden
	Evenwichtsstoornis	Soms	Zelden
	Dysartrie	Soms	Zeer zelden
	Amnesie	Soms	Zeer zelden
	Transiënte ischemische aanval, cerebrovasculaire aandoening, tremor	Niet bekend	Niet bekend
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Vaak	Zelden
	Oogzwelling	Soms	Zelden
	Oogpijn	Soms	Zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Tachycardie (waaronder sinustachycardie)	Vaak	Soms
	Myocardinfarct	Niet bekend	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypertensie (waaronder verhoogde bloeddruk)	Zeer vaak	Vaak
	Overmatig blozen (waaronder opvlieger)	Vaak	Soms
	Flebitis	Soms	Zelden
	Kou in handen of voeten	Soms	Zelden
	Hypotensie	Niet bekend	Niet bekend
	Diepe veneuze trombose	Niet bekend	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak	Soms
	Verstopte neus	Vaak	Soms
	Rinorroe	Vaak	Soms
	Orofaryngeale pijn	Vaak	Soms
	Dyspneu	Vaak	Zelden
	Longembolie	Soms	Zelden
	Orofaryngeale zwelling	Soms	Zeer zelden
	Longoedeem	Niet bekend	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	Soms
	Braken	Vaak	Soms

Systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
	Buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik, onderbuik en gevoeligheid)	Vaak	Soms
	Dyspepsie	Vaak	Zelden
	Opgezette buik	Soms	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash (waaronder erythemateus, pruritisch, maculopapuleus, papulair)	Zeer vaak	Soms
	Kneuzing	Vaak	Soms
	Urticaria	Vaak	Soms
	Pruritus	Vaak	Soms
	Dermatitis	Vaak	Zelden
	Erytheem	Vaak	Zelden
	Nachtzweet	Soms	Zelden
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms	Zelden
	Koud zweet	Soms	Zelden
	Angio-oedeem	Soms	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak	Soms
	Gewrichtspijn	Vaak	Soms
	Pijn in extremiteiten	Vaak	Soms
	Spierspasmen	Vaak	Soms
	Myalgie	Vaak	Soms
	Spierzwakte	Vaak	Soms
	Spiertrekkingen	Soms	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie	Soms	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lokale reacties	Zeer vaak	Soms
	• Extravasatie op infuusplaats	Vaak	Soms
	• Pijn op infuusplaats (waaronder ongemak)	Vaak	Soms
	• Zwelling van infuusplaats (waaronder lokale zwelling, lokaal oedeem)	Vaak	Zelden
	• Pruritus op infuusplaats	Soms	Zeer zelden
	Vermoeidheid (waaronder lethargie)	Zeer vaak	Vaak
	Pyrexie (waaronder verhoogde lichaamstemperatuur)	Zeer vaak	Soms
	Koude rillingen	Vaak	Soms
	Oedeem (waaronder perifeer, zwelling)	Vaak	Soms
	Influenza-achtige ziekte	Vaak	Soms
	Malaise	Vaak	Soms
	Borstongemak	Vaak	Zelden
	Beklemd gevoel in de borst	Soms	Zelden
	Het heet hebben	Soms	Zelden
	Branderig gevoel	Soms	Zelden

Systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd	Soms	Zelden
	Wittebloedceltelling verlaagd	Soms	Zelden
	Alanineaminotransferase verhoogd	Soms	Zelden
	Hematocriet verlaagd	Soms	Zelden
	Telling van rode bloedcellen verlaagd	Soms	Zelden
	Creatinine in bloed verhoogd	Soms	Zelden
	Ademhalingsfrequentie verhoogd	Soms	Zeer zelden
	Directe Coombs-test positief	Niet bekend	Niet bekend
	Zuurstofsaturatie verlaagd	Niet bekend	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Transfusiegerelateerd acuut longletsel	Niet bekend	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Spiertrekkingen en spierzwakte werden alleen gemeld bij patiënten met MMN.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen zijn bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Zie rubriek 4.4 voor veiligheid ten aanzien van overdraagbare agentia.

4.9 Overdosering

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

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd tot 5 jaar kunnen extra gevoelig zijn voor volumeoverbelasting. De dosering voor deze patiënten moet daarom nauwkeurig worden berekend. Kinderen met de ziekte van Kawasaki lopen bovendien een extra hoog risico vanwege de kans op onderliggende hartaandoeningen. Dosis en frequentie van toediening moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd.

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 antistoffen 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 van dit geneesmiddel 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.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen theoretische of waargenomen verschillen in de werking van immunoglobulinen bij kinderen vergeleken met die bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het wordt relatief snel verdeeld over plasma en extravasculaire vloeistof; na ongeveer 3 - 5 dagen is een toestand van evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

Eliminatie

Humane normale immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 32,5 dagen. De halfwaardetijd kan per patiënt verschillen, met name bij primaire immunodeficiëntie.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van humane normale immunoglobuline (IVIg) 10% is aangetoond in verschillende niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit. Deqsig vertoonde geen verhoogd potentieel voor stimulatie van het immuunsysteem en bijbehorende risico's op overgevoeligheidsreacties vergeleken met humane normale immunoglobuline (IVIg) 10%.

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege de inductie van en interferentie door de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten. Aangezien klinische ervaring geen bewijs levert voor mogelijk

carcinogene eigenschappen van immunoglobulinen, zijn er geen experimentele onderzoeken uitgevoerd op heterogene diersoorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Water voor injecties

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

2 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik voor het verdunde product (verdunding met een 5%-glucoseoplossing tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (5%) immunoglobuline) is aangetoond gedurende 21 dagen bij 2 °C tot 8 °C en bij 28 °C tot 30 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C., tenzij de verdunding heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde, aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml of 100 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutyl).

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 kamertemperatuur of lichaamstemperatuur (20 °C - 37 °C) worden gebracht. Gebruik geen apparaten, inclusief magnetrons, voor verwarming.

Als het product moet worden verdund, wordt het gebruik van een 5%-glucoseoplossing aanbevolen. Om een immunoglobulineoplossing van 50 mg/ml (5%) te verkrijgen moet Deqsiga 100 mg/ml (10%) worden verdund met een gelijk volume glucoseoplossing. Het wordt aanbevolen om tijdens verdunding het risico van microbiële contaminatie zo veel mogelijk te beperken.

Het product moet vóór toediening worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig en kleurloos of bleekgeel zijn. Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

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

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

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

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

EU/1/25/1919/001
EU/1/25/1919/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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