

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KIOVIG 100 mg/ml, oplossing voor infusie.

2. kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Humane normale immunoglobuline (IVIg).

Eén ml bevat:

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

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1 g humane normale immunoglobuline
Elke injectieflacon van 25 ml bevat: 2,5 g humane normale immunoglobuline
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
Elke injectieflacon van 300 ml bevat: 30 g humane normale immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9 \%$

$\text{IgG}_2 \geq 26,6 \%$

$\text{IgG}_3 \geq 3,4 \%$

$\text{IgG}_4 \geq 1,7 \%$

Het maximale gehalte aan IgA is 140 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 lichtopalescente, en kleurloze of bleekgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met tekortschietende productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffektieve antimicrobiële behandeling en ofwel **proven specific antibody failure (PSAF)*** of een serum-IgG-concentratie van $< 4 \text{ g/l}$.

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

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

- Primaire immune trombocytopenie (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

Vervangingstherapie moet worden ingesteld en bewaakt door een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema worden bepaald door de indicatie.

Bij vervangingstherapie kan het nodig zijn de dosering per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische en 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 richtlijn.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalconcentratie te bereiken (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 5 tot 6 g/l. Het duurt drie tot zes maanden na aanvang van de therapie voordat een evenwichtstoestand (steady state IgG-concentratie) ontstaat. De aanbevolen begin dosis bedraagt 0,4-0,8 g/kg lichaamsgewicht (LG), gevolgd door ten minste 0,2 g/kg LG om de drie tot vier weken.

De vereiste dosis voor een dalconcentratie van 5-6 g/l ligt in de orde van 0,2-0,8 g/kg LG/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van 3-4 weken.

De IgG-dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Het kan nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar een hogere doorvoersnelheid om het aantal bacteriële infecties te verlagen.

Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

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

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

Primaire immune trombocytopenie (ITP)

Er zijn twee mogelijke behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg LG, toegediend op één dag; deze dosis mag eenmaal per 3 dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg LG, dagelijks toegediend gedurende twee tot vijf dagen.

De behandeling kan worden herhaald als zich een terugval voordoet.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg LG/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)

Beginindosis: 2 g/kg verdeeld over 2 – 5 opeenvolgende dagen

Onderhoudsdoses:

1 g/kg 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 artsen, 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)

Beginindosis: 2 g/kg toegediend gedurende 2 – 5 opeenvolgende dagen.

Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 – 4 weken of 2 g/kg om de 4 – 8 weken, gedurende 2 – 5 opeenvolgende 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 artsen, 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 worden vermeld in onderstaande tabel.

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntie	beginindosis: 0,4–0,8 g/kg onderhoudsdosis: 0,2–0,8 g/kg	om de 3–4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 5–6 g/l
Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiëntie	0,2–0,4 g/kg	om de 3–4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 5–6 g/l
<u>Immunomodulatie:</u>		
Primaire immune trombocytopenie (ITP)	0,8–1 g/kg of 0,4 g/kg/dag	op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald 2–5 dagen lang
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/dag	5 dagen lang

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis, samen met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	begin dosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2 – 5 dagen om de 3 weken gedurende 1 - 2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	begin dosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	toegediend gedurende 2 – 5 dagen om de 2 – 4 weken of om de 4 – 8 weken 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 wordt aangepast aan de klinische uitkomst van de bovenvermelde aandoeningen.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen aanwijzingen beschikbaar die een dosisaanpassing nodig maken.

Nierfunctiestoornis

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

Ouderen

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humane normale immunoglobuline moet intraveneus worden geïnfundeerd met een aanvangssnelheid van 0,5 ml/kg LG/uur, gedurende 30 minuten. Als deze dosering goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4), 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 voorzorgen bij gebruik.

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

Bij bijwerkingen moet de toedieningssnelheid worden verlaagd of moet de infusie worden stopgezet.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, met name bij patiënten met antilichamen tegen IgA.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Reactie op de infusie

Sommige ernstige 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 strikt bewaakt en zorgvuldig geobserveerd worden op mogelijke symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker optreden:

- bij hoge infusiesnelheid;
- 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 verstreken is sinds de vorige infusie;
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking.

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden voorkomen door patiënten:

- te controleren op gevoeligheid voor humane normale immunoglobuline door het product aanvankelijk langzaam te injecteren (0,5 ml/kg LG/uur);
- gedurende de hele infusieperiode zorgvuldig te bewaken 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 verstreken is 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.

Voorwaarden voor toediening van IVIg zijn:

- voldoende hydratatie vóór het begin van de infusie met IVIg;
- controle van uitgescheiden urine;
- controle van creatininegehalten in het serum;
- controle op klachten of verschijnselen van trombose;
- beoordeling van de bloedviscositeit bij patiënten die risico lopen op hyperviscositeit;
- vermijden van co-medicatie met lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

In geval van bijwerkingen moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking.

Als verdunning van KIOVIG tot lagere concentraties is vereist voor patiënten met diabetes mellitus, kan verdunning met een 5%-glucoseoplossing worden heroverwogen.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten

- met niet-detecteerbare IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die een eerdere behandeling met humane normale immunoglobuline goed hadden 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, cerebrovasculaire accidenten (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze trombosen. 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 een voorgeschiedenis van arterosclerose, meerdere cardiovasculaire risicofactoren, hoge leeftijd, verminderde cardiac output, hoge bloeddruk, oestrogeengebruik, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische aanvallen, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging, hypercoagulabiliteit stoornissen, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen, patiënten met verblijfskatheters in bloedvaten en patiënten die het product in een hoge dosis en met een hoge infusiesnelheid krijgen toegediend).

Hyperproteïnemie, verhoogde serumviscositeit en vervolgens relatieve pseudohyponatriëmie kunnen vóórkomen bij patiënten die IVIg-therapie krijgen. Artsen dienen hiermee rekening te houden omdat de instelling van een behandeling voor echte hyponatriëmie (bijvoorbeeld verlaging van serumvrij water) bij deze patiënten kan leiden tot verdere verhoging van serumviscositeit en mogelijke vatbaarheid voor trombo-embolische gevolgen.

Patiënten met risico op trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten krijgen toegediend met de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis.

Acute nierinsufficiëntie

Bij patiënten die IVIg-therapie kregen, is acute nierinsufficiëntie gerapporteerd. Dit zijn onder meer acuut nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale tubulaire nefropathie en osmotische nefrose. In de meeste gevallen konden risicofactoren worden aangewezen zoals reeds aanwezige nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen, leeftijd boven de 65 jaar, sepsis, hyperviscositeit of paraproteïnemie.

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

Hoewel deze meldingen over nierdisfunctie 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. KIOVIG bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI)

Bij patiënten aan wie IVIg (inclusief KIOVIG) is toegediend, is het ontstaan van 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 worden bewaakt en moet IVIg-infusie in geval van bijwerkingen aan de longen onmiddellijk worden gestopt. TRALI is een potentieel levensbedreigende aandoening die onmiddellijke behandeling vereist op een intensivere afdeling.

Aseptische meningitis (AMS)

In verband met de behandeling met IVIg is het optreden van aseptische meningitis gerapporteerd. Het syndroom doet zich meestal voor binnen enkele uren tot 2 dagen na behandeling met IVIg. Onderzoek van het cerebrospinale vocht laat vaak pleiocytose zien tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk van granulocytair oorsprong, en verhoogde eiwitconcentraties tot enkele honderden mg/dL.

Patiënten die dergelijke tekenen en symptomen 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.

AMS kan vaker voorkomen in combinatie met een behandeling met hoge IVIg-dosis (2 g/kg). Uit gegevens van postmarketingonderzoek met KIOVIG bleek geen duidelijke correlatie tussen AMS en hogere doses. De incidentie van AMS was hoger bij vrouwen.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen antistoffen tegen bloedgroepen bevatten die kunnen werken als hemolysinen en *in-vivo*-coating van rode bloedcellen 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 treden gewoonlijk binnen uren of dagen na de toediening van IVIg op en verdwijnen spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Interferentie met serologische tests

Na infusie van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de 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 interfereren met bepaalde serologische tests voor alloantistoffen tegen erytrocyten, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

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

Overdraagbare agentia

KIOVIG 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 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 vervaardigd zijn 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 HIV, HBV en HCV, en voor de niet-ingekapselde virussen HAV en parvovirus B19.

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.

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.

Pediatrische patiënten

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

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

Verdunning van KIOVIG met een glucose 5%-oplossing kan leiden tot verhoging van de bloedglucosegehalten.

Lisdiuretica

Vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties hebben betrekking op zowel volwassenen als kinderen.

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. Bij toediening bleken IVIg-producten de placenta te passeren, met name in 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 en het pasgeboren kind.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan bescherming van het pasgeboren kind tegen ziekteverwekkers die via het slijmvlies binnendringen. Er worden geen negatieve effecten verwacht bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

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

Er zijn aanwijzingen dat door bijwerkingen van KIOVIG de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kan worden verstoord. Patiënten die tijdens behandeling bijwerkingen ervaren kunnen het beste wachten totdat de bijwerkingen overgaan voordat zij een voertuig gaan besturen of machines gaan gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van de veiligheid

Er kunnen af en toe bijwerkingen optreden zoals rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige pijn in de onderrug.

In zeldzame gevallen kan humane normale immunoglobuline leiden tot een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, tot anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid vertoond heeft.

Bij gebruik van humane normale immunoglobuline zijn gevallen waargenomen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van voorbijgaande huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus – frequentie onbekend). Gevallen van reversibele hemolytische reacties zijn waargenomen, met name bij patiënten met een van de bloedgroepen A, B en AB. In zeldzame gevallen kan transfusie zijn vereist bij hemolytische anemie na behandeling met hoge doses IVIg (zie ook rubriek 4.4).

Een verhoging van het serumcreatinineniveau en/of acuut nierfalen zijn waargenomen.

Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose.

Gevallen van transfusiegerelateerd acuut longletsel (TRALI).

Tabel met bijwerkingen

De volgende tabellen zijn ingedeeld in systeem/orgaanklassen volgens MedDRA (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm). Tabel 1 bevat een overzicht van de bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en Tabel 2 een overzicht van de bijwerkingen gemeld tijdens postmarketing.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen bij klinische studies met KIOVIG		
MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	bronchitis, nasofaryngitis	vaak
	chronische sinusitis, schimmelinfectie, infectie, nierinfectie, sinusitis, infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de urinewegen, bacteriële infectie van de urinewegen, aseptische meningitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, lymfadenopathie	vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, anafylactische reactie	soms
Endocriene aandoeningen	thyroidstoornis	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust	vaak
Psychische stoornissen	slapeloosheid, angst	vaak
	prikkelbaarheid	soms
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak
	duizeligheid, migraine, paresthesie, hypo-esthesie	vaak
	amnesie, dysartrie, dysgeusie, evenwichtsstoornis, tremor	soms
Oogaandoeningen	conjunctivitis	vaak
	oogpijn, oogzwelling	soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo, vocht in middenoor	soms
Hartaandoeningen	tachycardie	vaak
Bloedvataandoeningen	hypertensie	zeer vaak
	overmatig blozen	vaak
	perifere koude, flebitis	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten, rhinorroe, astma, verstopte neus, orofaryngeale pijn, dyspnoea	vaak
	oropharynxzwelling	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid	zeer vaak
	diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie	vaak
	abdominale distensie	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash	zeer vaak
	kneuzing, pruritus, urticaria, dermatitis, erytheem	vaak
	angio-oedeem, acute urticaria, koud zweet, fotosensitiviteitsreactie, nachtzweet, hyperhidrose	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn, gewrichtspijn, pijn in extremiteit, myalgie, spierspasmen, spierzwakte	vaak
	spiertrekkingen	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	proteïnurie	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	plaatselijke reacties (bijvoorbeeld pijn op infuusplaats/zwelling/reactie/pruritis), pyrexie, vermoeidheid	zeer vaak
	koude rillingen, oedeem, influenza-achtige ziekte, borstongemak, pijn op de borst, asthenie, malaise, rigors	vaak
	beklemd gevoel in de borst, het heet hebben, branderig gevoel, zwelling	soms

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen bij klinische studies met KIOVIG		
MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Onderzoeken	verhoogde bloedcholesterol, verhoogde bloedcreatinine, verhoogde bloedureum, verlaagde witte bloedceltelling, verhoogde alanine-aminotransferase, verlaagde hematocriet, verminderd aantal rode bloedcellen, versnelde ademhaling	soms

Tabel 2 Frequentie van bijwerkingen - postmarketing		
MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolyse	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische shock	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	TIA, cerebrovasculair accident	niet bekend
Hartaandoeningen	myocardinfarct	niet bekend
Bloedvataandoeningen	hypotensie, diepe veneuze trombose	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	pulmonale embolie, pulmonaal oedeem	niet bekend
Onderzoeken	directe Coombs-test positief, verminderde zuurstofsaturatie	niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	transfusiegerelateerd acuut longletsel	niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Spiertrekkingen en spierzwakte zijn alleen gemeld bij patiënten met MMN.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen zijn bij kinderen en volwassenen gelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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

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

Kinderen jonger dan 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 nauwgezet 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 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 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 in vergelijking met volwassenen.

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.

De farmacokinetische parameters voor KIOVIG zijn bepaald tijdens twee klinische studies bij PID-patiënten in Europa en de Verenigde Staten. In deze studies zijn in totaal 83 patiënten met een leeftijd van ten minste 2 jaar gedurende 6 tot 12 maanden om de 21 tot 28 dagen behandeld met doses van 300 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht. Na toediening van KIOVIG had IgG een mediaanhalfwaardetijd van 32,5 dagen. Deze halfwaardetijd kan per patiënt verschillen, met name bij primaire immunodeficiëntie. De farmacokinetische parameters voor het product zijn in onderstaande tabel samengevat. Alle parameters zijn afzonderlijk geanalyseerd voor drie leeftijdsgroepen: kinderen (jonger dan 12 jaar, n = 5), adolescenten (13 tot 17 jaar, n = 10) en volwassenen (ouder dan 18 jaar, n = 64). De verkregen waarden tijdens de studies zijn vergelijkbaar met parameters zoals gemeld voor andere soorten humane immunoglobuline.

Overzicht van farmacokinetische parameters voor KIOVIG						
Parameter	Kinderen (12 jaar of jonger)		Adolescenten (13 tot 17 jaar)		Volwassenen (18 jaar of ouder)	
	Mediaan	95 % BI*	Mediaan	95 % BI	Mediaan	95 % BI
Terminale halfwaardetijd (dagen)	41,3	20,2 tot 86,8	45,1	27,3 tot 89,3	31,9	29,6 tot 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (dalconcentratie)	2,28	1,72 tot 2,74	2,25	1,98 tot 2,64	2,24	1,92 tot 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (piekconcentratie)	4,44	3,30 tot 4,90	4,43	3,78 tot 5,16	4,50	3,99 tot 4,78
In-vivo recovery (%)	121	87 tot 137	99	75 tot 121	104	96 tot 114

Overzicht van farmacokinetische parameters voor KIOVIG						
Parameter	Kinderen (12 jaar of jonger)		Adolescenten (13 tot 17 jaar)		Volwassenen (18 jaar of ouder)	
	Mediaan	95 % BI*	Mediaan	95 % BI	Mediaan	95 % BI
Incrementele recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 tot 2,60	2,09	1,78 tot 2,65	2,17	1,99 tot 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (gebied onder de curve)	1,49	1,34 tot 1,81	1,67	1,45 tot 2,19	1,62	1,50 tot 1,78

* BI: betrouwbaarheidsinterval

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 KIOVIG 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.

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege 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 soorten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Als het product moet worden verdund tot lagere concentraties, wordt onmiddellijk gebruik na verdunning aanbevolen. De stabiliteit van KIOVIG na opening van de verpakking en na verdunning met een glucose 5%-oplossing tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (5 %) immunoglobuline is aangetoond gedurende 21 dagen bij 2°C–8°C alsook bij 28°C–30°C. De microbiële contaminatie en het veiligheidsaspect maakten echter geen deel uit van deze studies.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons (vervaardigd uit type I-glas) met 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml of 300 ml oplossing, met een (broombutyl) stop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Niet alle verpakkingen 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.

Als het product moet worden verdund, wordt het gebruik van een glucose 5%-oplossing aanbevolen. Om een immunoglobulineoplossing van 50 mg/ml (5 %) te verkrijgen, moet KIOVIG 100 mg/ml (10 %) worden verdund met een gelijk volume van de glucoseoplossing. Het wordt aanbevolen dat het risico op microbiële contaminatie tot een minimum beperkt wordt tijdens de verdunning.

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

KIOVIG mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Overige toedieningswegen zijn niet geëvalueerd.

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
A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMA@takeda.com

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

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2006

Datum van laatste hernieuwing: 6 december 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2022

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