

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandoglobuline 6g, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Sandoglobuline 12g, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Normaal humaan immunoglobuline (IVIg)

Beschikbaar in volgende presentaties 6 g, en 12 g.

Ten minste 96% van het totaal aan proteïnen is IgG, de rest bestaat uit fragmenten van IgG, albumine, kleine hoeveelheden IgA (max 40 mg/g proteïne), polymerisch IgG en sporen van IgM. De onderverdeling van de subklassen van IgG lijkt sterk op die van normaal humaan plasma.

Hulpstof met bekend effect:

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per gram proteïne (IgG), d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutie therapie

- *Primaire immunodeficiëntiesyndromen zoals:*
 - congenitale agammaglobulinemie en hypogammaglobulinemie.
 - gewone variabele immunodeficiëntie.
 - ernstige gecombineerde immunodeficiëntie.
 - Wiskott Aldrich syndroom.
- *Multipel myeloom of chronische lymfocytair leukemie met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties.*
- *Kinderen met congenitale AIDS en recidiverende bacteriële infecties.*

- *Ernstige veralgemeende bacteriële en virale infecties met toxisch-infectieuze shock, als aanvulling bij de behandeling met antibiotica.*

Immunomodulatie

- *Idiopathische thrombocytopenische purpura (ITP), bij volwassenen en kinderen met een groot risico voor bloedingen of vóór een heelkundige ingreep, teneinde het aantal bloedplaatjes te corrigeren.*
- *Syndroom van Guillain-Barré.*
- *Ziekte van Kawasaki.*
- *Multifocale Motorneuropathie (MMN).*
- *Behandeling van Chronisch Imflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie (CIDP)*

Allogene beenmergtransplantatie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en het doseerschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Bij substitutietherapie moet de dosering bij elke patiënt geïndividualiseerd worden afhankelijk van de farmacokinetische en klinische respons. De volgende doseerschema's worden als richtlijn gegeven:

Substitutietherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen:

Met het doseerschema moet een dalspiegel (gemeten vlak voor de volgende infusie) van ten minste 5-6 g/l bereikt worden. Drie tot zes maanden zijn nodig, na het opstarten van de behandeling, om een evenwicht te bekomen. De aanbevolen startdosis is 0.4-0.8 g/kg gevolgd door 0.2 g/kg elke drie weken.

De dosis, vereist om een dalspiegel van 5-6 g/l te bereiken is van de grootteorde van 0.2-0.8 g/kg/maand. Het doseerinterval bij het bereiken van een stabiele toestand schommelt tussen 3 à 4 weken.

Dalpiegels moeten gemeten en geëvalueerd worden in samenhang met de incidentie van infecties. Om het aantal incidenties te verminderen, kan het nodig zijn om de dosis te verhogen om een hogere dalspiegel te verkrijgen.

Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie bij wie profylactische antibiotica niet hebben gewerkt;
hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom in de plateaufase die niet hebben gereageerd op een pneumokokkenvaccinatie;
congenitale aids met recidiverende bacteriële infecties.

De aanbevolen dosis is 0.2-0.4 g/kg elke drie tot vier weken.

Curatieve behandeling van ernstige veralgemeende virale en bacteriële infecties :

Neonatale sepsis	0.5 g/kg op dag 1 en op dag 3.
STSS (of Streptokokken toxische shock syndroom)	1 g/kg op dag 1; 0.5 g/kg op dag 2 en dag 3.

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP)

Er zijn twee behandelingsschema's mogelijk:

- 0.8 – 1 g/kg op dag 1; deze dosis kan binnen 3 dagen één keer worden herhaald.
- 0.4 g/kg dagelijks gedurende 2 tot 5 dagen.

Bij terugval (relaps) kan de behandeling herhaald worden.

Syndroom van Guillain-Barré:

0.4 g/kg/dag gedurende 5 dagen.

Ziekte van Kawasaki:

1.6-2 g/kg moet toegediend worden in dosissen verdeeld over twee tot vijf dagen, of 2g/kg als éénmalige dosis. Patiënten moeten tegelijkertijd behandeld worden met acetylsalicylzuur.

Multifocale Motorneuropathie (MMN)

De initiële kuur wordt indien nodig gevolgd door onderhoudskuren waarbij de frequentie en de dosis bepaald worden door de klinische tekens van (hervat van) motorische uitval. De frequentie kan schommelen tussen 3 weken en enkele maanden, de dosis tussen 0.25 en 2.0 g/kg.

Chronisch Imflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie (CIDP):

De initiële kuur wordt indien nodig gevolgd door onderhoudskuren waarbij de frequentie en de dosis bepaald worden door de klinische tekens van (hervat van) motorische uitval. De frequentie kan schommelen tussen 3 weken en enkele maanden, de dosis tussen 0.25 en 2.0 g/kg.

CIDP moet behandeld worden door neurologen of andere specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van de patiënt.

Allogene beenmergtransplantatie:

De aanbevolen dosis is 0.2 – 0.4 g/kg elke 3 tot 4 weken.

De dalspiegel moet boven de 5 g/l worden gehouden.

De aanbevolen doseringen worden samengevat in onderstaande tabel.

Indicatie	Dosis (per kg lichaamsgewicht)	Frequentie van toediening
<u>Substitutietherapie bij</u> - <i>Primaire immunodeficiëntie</i> - <i>Secundaire immunodeficiëntie</i> - <i>Congenitale aids</i> - <i>Hypogammaglobulinemie (< 4 g/l) bij patiënten na allogene hematopoietische stamceltransplantatie</i>	Startdosis: 0.4–0.8 g/kg Daarna: 0.2–0.8 g/kg 0.2–0.4 g/kg 0.2–0.4 g/kg 0.2–0.4 g/kg	Elke 3–4 weken om een IgG dalspiegel te bereiken van ten minste 5–6 g/l Elke 3–4 weken om een IgG dalspiegel te bereiken van ten minste 5–6 g/l Elke 3–4 weken Elke 3–4 weken om een IgG dalspiegel te bereiken van meer dan 5 g/l
<u>Curatieve behandeling van ernstige veralgemeende virale en bacteriële infecties</u> – <i>Neonatale sepsis</i> – <i>STSS (of Streptokokken toxische shock syndroom)</i>	0.5 g/kg 1 g/kg 0.5 g/kg	op dag 1 en op dag 3 op dag 1 op dag 2 en dag 3
<u>Immunomodulatie</u> – <i>Idiopathische thrombocytopenische purpura</i> – <i>Syndroom van Guillain-</i>	0.8–1 g/kg of 0.4 g/kg/dag 0.4 g/kg/dag	De eerste dag, zonodig te herhalen op dag drie Gedurende 2–5 dagen Gedurende 5dagen

<i>Barré</i>		
– <i>Ziekte van Kawasaki</i>	1.6–2 g/kg of 2 g/kg	In dosissen verdeeld over 2–5 dagen, tegelijkertijd behandeling met acetylsalicylzuur In één dosis, tegelijkertijd behandeling met acetylsalicylzuur
– <i>Multifocale Motorneuropathie (MMN)</i>	0.25 en 2.0 g/kg	Gedurende 3 weken tot enkele maanden
– <i>Chronisch Imflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie (CIDP)</i>	0.25 en 2.0 g/kg	Gedurende 3 weken tot enkele maanden

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen, omdat de dosering voor iedere indicatie wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en wordt aangepast aan het klinische resultaat bij de bovenvermelde aandoeningen.

Toedieningswijze

Voor intraveneus gebruik.

Afhankelijk van de behoeften van de patiënt, kan het poeder opgelost worden in 0.9% natriumchloride, in water voor injectie of 5% glucose.

De concentratie van Sandoglobuline in elk van deze oplossingen voor iv infusie kan variëren van 3 tot 12%, afhankelijk van het volume dat gebruikt werd.

Het volume oplosmiddel nodig voor een gewenste concentratie is weergegeven in onderstaande tabel. Instructies voor gebruik zie sectie 6.6.

Tabel: Volume oplosmiddel nodig per gewenste concentratie

Presentatie	Volume oplosmiddel (ml) nodig per gewenste concentratie			
	3 %	6 %	9 %	12 %
6 g	200	100	66	50
12 g	n/a*	200	132	100

*Container te klein voor bereiding van 3% oplossing

Merk op dat een 3%-ige oplossing van Sandoglobuline in water voor injecties hypotonisch is (192 mOsm/kg).

Sandoglobuline moet intraveneuss worden geïnfundeed met een aanvankelijke infusiesnelheid van 30 mg/kg/hr gedurende de eerste 30 minuten.

Als dit goed wordt verdragen, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot maximaal 180 mg/kg/hr.

Voor een conversie van de infusiesnelheid van gewicht naar volume voor de verschillende Sandoglobuline concentraties verwijzen we naar onderstaande Tabel.

Concentration		Initial infusion rate: 30 mg/kg/hr	60 mg/kg/hr	120 mg/kg/hr	Maximum infusion rate: 180 mg/kg/hr
(%)	(mg/ml)				
1%	10 mg/ml	3 ml/kg/hr	6 ml/kg/hr	12 ml/kg/hr	18 ml/kg/hr
3%	30 mg/ml	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	4 ml/kg/hr	6 ml/kg/hr
6%	60 mg/ml	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	2 ml/kg/hr	3 ml/kg/hr
12%	120 mg/ml	0.25 ml/kg/hr	0.5 ml/kg/hr	1 ml/kg/hr	1.5 ml/kg/hr

Bij patiënten die regelmatig Sandoglobuline toegediend krijgen en dit goed verdragen, kunnen hogere concentraties (tot maximum 12%) gebruikt worden. De infusie moet echter altijd starten met een trage snelheid en de patiënt moet van nabij gevolgd worden bij het geleidelijk aan opvoeren van de snelheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen.

Overgevoeligheid voor homologe immunoglobulines, vooral in de zeer zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie, als de patiënt antilichamen tegen IgA heeft.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bepaalde bijwerkingen kunnen verband houden met de infusiesnelheid. De aanbevolen infusiesnelheid zoals vermeld onder “4.2 Dosering en wijze van toediening” dient zorgvuldig te worden aangehouden. Patiënten moeten gedurende de hele periode van toediening van nabij worden gecontroleerd en nauwkeurig geobserveerd om te zien of zich symptomen voordoen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen:

- in geval van hoge infusiesnelheid
- bij patiënten met hypo- of agammaglobulinemie met of zonder IgA-deficiëntie
- bij patiënten die voor het eerst normaal humaan immunoglobuline krijgen toegediend of, in zeldzame gevallen, wanneer gewisseld wordt van normaal humaan immunoglobuline-product of wanneer de vorige infusie een lange tijd geleden is.

Werkelijke overgevoelighedsreacties zijn zeldzaam. Deze komen voor in de zeldzame gevallen van IgA-deficiëntie met antistoffen tegen IgA.

In zeldzame gevallen kan normaal humaan immunoglobuline een bloeddrukdaling veroorzaken, gepaard gaand met een anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die voorgaande toedieningen van humaan normaal immunoglobuline goed konden verdragen.

Mogelijke complicaties kunnen meestal vermeden worden door te waarborgen dat:

- patiënten niet overgevoelig zijn voor normaal humaan immunoglobuline, door eerst het product langzaam te injecteren (30 mg/kg/hr)
- patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd om te zien of zich enige symptomen voordoen gedurende de duur van de infusie. Vooral bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met humaan normaal immunoglobuline, bij patiënten die zijn overgegaan naar een ander intraveneus immunoglobulineproduct of bij patiënten bij wie de vorige infusie lang geleden is, dienen nauwkeurig gevolgd te worden gedurende de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie, om mogelijke tekenen van bijwerkingen op te sporen. Alle andere patiënten moeten gedurende ten minste 20 minuten na toediening onder observatie worden gehouden.

Er is klinisch bewijs van een verband tussen IVIg toediening en trombo-embolische aandoeningen zoals myocard infarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose die vermoedelijk gerelateerd zijn aan een relatieve verhoging van de bloedviscositeit door de hoge influx van immunoglobuline bij patiënten met een verhoogd risico. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven en toedienen van IVIg bij patiënten met overgewicht en bij patiënten met preëxistente risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zoals hogere leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vasculaire ziekten of trombo-embolische aandoeningen, patiënten met verworven of erfelijke pre-trombotische aandoeningen,

patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, sterk hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten die een verhoogde viscositeit van het bloed veroorzaken).

Er zijn gevallen van acute nierinsufficiëntie bekend bij patiënten die werden behandeld met IVIg. In de meeste gevallen waren er risicofactoren aanwezig, zoals bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of leeftijd ouder dan 65 jaar.

In geval van gestoorde nierfunctie moet overwogen worden de toediening van IVIg te staken.

Nierdysfunctie en acuut nierfalen werden gemeld bij het gebruik van vele geregistreerde IVIg producten, maar voornamelijk bij deze die sucrose als stabilisator bevatten. Bij risicopatiënten moet het gebruik van IVIg producten wel overwogen worden.

Bij patiënten met risico op acuut nierfalen of trombo-embolische bijwerkingen moeten IVIg producten met een zo laag mogelijke infusiesnelheid en dosis worden toegediend.

Bij alle patiënten die IVIg toegediend krijgen dient gezorgd te worden voor:

- adequate hydratatie voor het begin van de infusie met IVIg
- controle van de urineproductie
- controle van de serum-creatinine concentratie
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica

In het geval van ongewenste reactie, moet de toedieningssnelheid verlaagd worden of de infusie gestopt worden. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking.

In geval van shock moet de huidige medische standaardtherapie voor de behandeling van shock in acht genomen worden.

Informatie voor diabetici

Intraveneus toegediende sucrose wordt niet gemetaboliseerd in het lichaam, maar onveranderd uitgescheiden via de nieren (in de urine). Bijgevolg beïnvloedt de hoeveelheid sucrose, intraveneus toegediend bij een behandeling met Sandoglobuline, de metabolische toestand niet en is een aanpassing van de individuele diabetes therapie (dieet, dosis orale antidiabetica en/of insuline) niet aangewezen.

Informatie in verband met veiligheid omtrent overdraagbare agentia

De volgende standaardmaatregelen worden getroffen om overdracht van infecties uit humaan bloed of plasma te voorkomen: selectie van donoren, testen van individuele bloedgiften en plasma pools op specifieke merkers van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) en voor de niet-omhulde virussen zoals het hepatitis A-virus (HAV) en het parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring in verband met het uitblijven van hepatitis A of parvovirus B19 overdracht bij het gebruik van immunoglobulines en er wordt tevens aangenomen dat de aanwezige antilichamen een belangrijke bijdrage leveren tot de virale veiligheid.

Het verdient aanbeveling bij elke toediening van Sandoglobuline aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te noteren, om zo de link tussen de patiënt en het partijnummer te behouden.

Natriumgehalte

Sandoglobuline bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per gram proteïne (IgG), d.w.z. in wezen 'natriumvrij'

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verzwakte levende vaccins

Toediening van immunoglobulines kan de doeltreffendheid van verzwakte levende vaccins tegen mazelen, rode hond, bof en waterpokken gedurende een periode van minstens 6 weken tot zelfs 3 maanden verzwakken. Na toediening van Sandoglobuline dient vaccinatie met verzwakte levende vaccins gedurende ten minste 3 maanden te worden uitgesteld.

In het geval van mazelen kan het negatieve effect tot 1 jaar aanhouden. Daarom moet bij patiënten die het mazelenvaccin krijgen, de antistof titer worden gemeten.

Storing van serologisch onderzoek

Na een infusie met immunoglobulines kan de tijdelijke stijging van de titer van de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt leiden tot vals positieve resultaten bij serologisch onderzoek.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocytenantigenen, bv A, B en D kan interfereren met bepaalde serologische testen voor rode bloedcel alloantistoffen (bv Coombs test)..

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld door middel van gecontroleerde klinische studies. Derhalve dient het toedienen van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven nauwkeurig overwogen te worden. Langdurige klinische ervaring met immunoglobuline heeft aangetoond dat er geen schadelijke effecten op het verloop van de zwangerschap, bij de foetus en bij het pasgeboren kind te verwachten zijn.

Immunoglobulines worden in de moedermelk uitgescheiden en kunnen bijdragen aan de overdracht van beschermende antistoffen aan het pasgeboren kind.

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

Sandoglobuline heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) voor: hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, onwel zijn (malaise), duizeligheid, rillingen, zweten, koorts (hyperthermie), roodheid, allergische reacties, spierpijn, gewrichtspijn, lage bloeddruk en lichte rugpijn.

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) doen zich volgende bijwerkingen voor: buikpijn, cyanose, kortademigheid, benauwd gevoel op de borst, stijfheid, bleekheid, hypertensie, hypotensie en tachycardie. De meeste reacties houden verband met de infusiesnelheid en kunnen worden opgevangen door de infusiesnelheid te vertragen of het infuus tijdelijk stop te zetten.

Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) kunnen humaan normale immunoglobulines een plotselinge daling van de bloeddruk en in uitzonderingsgevallen een anafylactische shock veroorzaken, zelfs

wanneer een dergelijke overgevoeligheidsreactie bij de patiënt zich nooit heeft voorgedaan bij een vorige toediening.

Gevalen van reversibele aseptische meningitis, geïsoleerde gevallen van reversibele hemolytische anemie/hemolyse en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus – frequentie onbekend), zijn waargenomen bij humaan normaal immunoglobuline.

Een verhoging van het serum-creatininegehalte en/of acute nierinsufficiëntie zijn waargenomen bij gebruik van humaan normaal immunoglobuline.

Zeer zelden (<1/10000): trombo-embolische aandoeningen zoals myocard infarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie 4.4.

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
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot overvulling en hyperviscositeit, voornamelijk bij risicopatiënten, inclusief oudere patiënten of patiënten met een verminderde nierfunctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: immuunsera en immunoglobulines: immunoglobulines, humaan, normaal, voor intravasculaire toediening. ATC code: J06BA02

Normaal humaan immunoglobuline bestaat voornamelijk uit immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan antilichamen werkzaam tegen verschillende infectieuze agentia.

Sandoglobuline bevat de immunoglobuline G antilichamen die voorkomen bij de normale bevolking. Gewoonlijk wordt het bereid uit een plasma pool afkomstig van niet minder dan 1000 donors. De subklassenverdeling van het immunoglobuline G sluit proportioneel nauw aan bij die van normaal plasma. Met een geschikte dosis van dit geneesmiddel kan een lage IgG-spiegel herstellen tot het normale peil.

Het werkingsmechanisme bij indicaties andere dan substitutietherapie is niet volledig opgehelderd, maar gaat uit van een immuunmodulerend effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Normaal humaan immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar in de bloedcirculatie van de patiënt. Het wordt betrekkelijk snel verdeeld tussen plasma en extravasculaire vloeistof. Na ongeveer 3 tot 5 dagen wordt een evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

De antilichamen aanwezig in Sandoglobuline bezitten dezelfde farmacokinetische eigenschappen als deze van endogeen IgG. De biologische halfwaardetijd van Sandoglobuline is gemiddeld 21 dagen bij patiënten met normale IgG serumspiegels, terwijl bij patiënten met primaire hypogammaglobulinemie of agammaglobulinemie die met Sandoglobuline behandeld worden, de gemiddelde halfwaardetijd van het totaal aan IgG 32 dagen bleek te zijn.

De halfwaardetijd kan variëren van patiënt tot patiënt, voornamelijk bij primaire immunodeficiëntie.

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Sandoglobuline, gegeven aan proefdieren via i.v. infusie in dosissen van meerdere malen de therapeutische dosis bij de mens, veroorzaakte geen toxische effecten. Maar toxicologische testen bij dieren hebben niet veel voorspellende waarde voor wat het gebruik bij mensen betreft aangezien:

- a) het volume aan vocht dat gepaard gaat met een éénmalige toediening van een hoge dosis, resulteert in een circulatoire overbelasting, en
- b) herhaaldelijke toediening niet mogelijk is gezien de vorming van antilichamen tegen heterogene (humane) proteïnen.

De eiwitten die in Sandoglobuline aanwezig zijn kunnen als niet-toxisch aanzien worden voor de mens aangezien zij normale bestanddelen zijn van het menselijk lichaam. Het veralgemeend klinisch gebruik van IVIg preparaten sinds meer dan 20 jaar wees nooit op mogelijke mutagene of tumorigene effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose Eur.Ph

Natriumchloride Eur.Ph.

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Sandoglobuline mag niet gemengd worden met enig ander farmaceutisch product dan de aanbevolen oplosmiddelen. (zie 4.2.)

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 4°C en gedurende 12 uur bij 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product mag niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Niet gebruiken na de vervaldatum gedrukt op de buitenverpakking en het etiket.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sandoglobuline is beschikbaar in infusieflessen, glas type II (Eur. Ph.), waarvan de oppervlakte behandeld werd.

Sandoglobuline 6g en Sandoglobuline 12 g

1 flacon met poeder (flacon met capaciteit van 250ml),

1 flacon met 200 ml NaCl (solvent)

1 transfersysteem

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur gebracht worden.

Volledige reconstitutie zou bereikt moeten worden binnen de 20 minuten.

De oplossing moet helder of licht opalescent zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten. De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring vóór toediening.

Ongebruikt product of afvalmateriaal moet weggegooid of vernietigd worden volgens de lokale voorschriften.

Bereiding met behulp van de transferset en het oplosmiddel.

Merk op dat de flacon met poeder slechts voor de helft gevuld is om het oplossen te vergemakkelijken. Als slechts een deel van het voorziene oplosmiddel nodig is, verwijder dan het teveel aan oplosmiddel met behulp van een steriele naald alvorens het oplosmiddel over te hevelen in de flacon met poeder. De tabel in sectie 4.2 geeft het volume steriel oplosmiddel aan nodig voor de gewenste concentratie.

Hevel het oplosmiddel van de flacon over volgens de volgende instructies (zie ook figuren 1 tot 4):

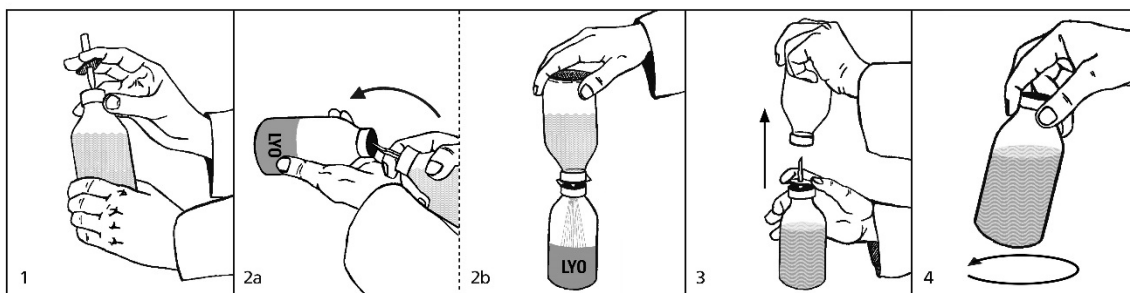
1 Verwijder de beschermdopjes van beide flacons. Ontsmet de rubberstoppen met alcohol en laat drogen. Verwijder de beschermkap aan één zijde van de transferset en druk deze naald verticaal door het midden van de rubberstop van de flacon met het oplosmiddel.

2a en b Verwijder vervolgens de beschermkap van het ander uiteinde van de transferset. Neem beide flacons vast zoals in figuur 2a en richt de blootgestelde naald in het midden van de rubberen stop van de flacon met poeder.

Bevestig snel de flacon met oplosmiddel op deze met poeder en draai meteen de flacons rechtop (figuur 2b). Enkel wanneer dit snel gebeurt en de flacons meteen rechtop worden geplaatst, zal het vacuüm in de flacon met poeder behouden blijven waardoor het oplossen wordt versneld en de transfer vergemakkelijkt. Laat het oplosmiddel in de flacon met Sandoglobuline lopen.

3 Verwijder de lege flacon van het oplosmiddel zodra het oplosmiddel is overgelopen om het vacuüm op te heffen (zie figuur 3). Dit vermindert schuimvorming en vergemakkelijkt het oplossen. Verwijder de naald.

4 Draai de flacon krachtig rond zonder te schudden, anders treedt er schuimvorming op die slechts heel langzaam verdwijnt. Het poeder lost doorgaans op binnen de 20 minuten.



Algemene procedure voor het oplossen.

Om het product op te lossen met behulp van andere oplosmiddelen geeft de tabel in sectie 4.2 het vereiste volume van steriel oplosmiddel weer dat nodig is om de gewenste concentratie te verkrijgen. Volgens aseptische technieken moet dit volume met een steriele injectienaald opgezogen worden. Het oplosmiddel wordt dan geïnjecteerd in de flacon met poeder, met behulp van een nieuwe steriele injectienaald. Draai de flacon krachtig rond zonder te schudden, anders treedt er schuimvorming op en dat lost zeer langzaam op. Het poeder lost doorgaans op binnen de 20 minuten.

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg
Duitsland

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

Sandoglobuline 6g Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie BE138643
Sandoglobuline 12g Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie BE185367

– op medisch voorschrift –

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning:
- B. Datum van laatste verlenging: 8/03/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2018