SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octagam 10%, oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (i.v. Ig)

Eén ml bevat:

Humaan normaal immunoglobuline (i.v. Ig) 100 mg

(zuiverheid van ten minste 95% IgG)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 2 g humaan normaal immunoglobuline.
Elke fles van 50 ml bevat 5 g humaan normaal immunoglobuline.
Elke fles van 60 ml bevat 6 g humaan normaal immunoglobuline.
Elke fles van 100 ml bevat 10 g humaan normaal immunoglobuline.
Elke fles van 200 ml bevat 20 g humaan normaal immunoglobuline.
Elke fles van 300 ml bevat 30 g humaan normaal immunoglobuline.

Onderverdeling van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG_1	ca. 60%
IgG_2	ca. 32%
IgG_3	ca. 7%
IgG_4	ca. 1%

Het maximale IgA-gehalte is 400 microgram/ml

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per 100 ml, wat equivalent is aan 3,45% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De vloeibare vorm is helder tot enigszins opaal en kleurloos tot enigszins geel. De pH-waarde van de vloeibare vorm is 4,5 – 5,0, de osmolaliteit is ≥ 240 mosmol/kg.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutietherapie bij volwassenen en kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID’s) met verstoorde antistoffenproductie.

- Secundaire immunodeficiënties (SID's) bij patiënten met ernstige of terugkerende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en óf **bewezen deficiëntie van specifieke antilichamen (PSAF)*** óf een IgG-gehalte in het serum van <4 g/l.

*PSAF = een onvermogen tot het teweegbrengen van een minstens 2-voudige verhoging in de titer van IgG-antilichamen tegen vaccins met pneumokokkenantigenen in de vorm van polysacchariden en polypeptiden.

Immunomodulerend effect bij volwassenen en kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:

- Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of vóór een chirurgische ingreep om het aantal bloedplaatjes te corrigeren
- Syndroom van Guillain-Barré
- Ziekte van Kawasaki (in combinatie met acetylsalicylzuur; zie 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Immunomodulerend effect bij volwassenen met:

- Actieve dermatomyositis die wordt behandeld met immunosuppressiva, waaronder corticosteroïden, of met intolerantie of contra-indicaties voor die geneesmiddelen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Substitutietherapie dient te worden gestart en gecontroleerd onder het toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsregiem zijn afhankelijk van de indicatie.

De dosis moet mogelijk voor elke patiënt individueel worden vastgesteld op basis van de klinische reactie. Het kan zijn dat een dosis die op het lichaamsgewicht is gebaseerd bij patiënten met ondergewicht of overgewicht moet worden aangepast. Bij patiënten met overgewicht dient de dosis te worden gebaseerd op het standaard fysiologische lichaamsgewicht.

De volgende doseringsregimes worden bij wijze van indicatie gegeven:

Substitutietherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

- Het doseringsregime moet gericht zijn op het bereiken van een minimale concentratie IgG (gemeten voor de volgende infusie) van tenminste 6 g/l of een concentratie die valt binnen het normaalwaardenbereik voor de leeftijdsgroep. Voor het bereiken van een evenwicht (gemiddelde IgG-gehalte in het serum in de steady state) zijn drie tot zes maanden vereist na het begin van de behandeling. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,4-0,8 g/kg één keer toegediend, gevolgd door tenminste 0,2 g/kg om de drie tot vier weken.
- De vereiste dosis om een minimale waarde van 6g/l te bereiken bedraagt 0,2-0,8 g/kg per maand.
- Na het bereiken van de steady state varieert het doseringsinterval van 3 tot 4 weken.
- De dalspiegels van IgG moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infectie. Om de frequentie van bacteriële infecties te verminderen, kan het nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar hogere dalspiegels.

Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)

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

De dalspiegels van IgG moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infectie. De dosis dient te worden aangepast al naargelang nodig is voor een optimale bescherming tegen infecties; bij patiënten met een hardnekkige infectie kan een verhoging van de dosis nodig zijn; als blijkt dat er geen infecties bij de patiënt optreden, kan een verlaging van de dosis worden overwogen.

Idiopathische trombocytopenische purpura:

Er zijn twee alternatieve behandelingsschema's:

- 0,8-1g/kg toegediend op dag één; deze dosis mag één keer binnen 3 dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende twee tot vijf dagen.
- In geval van een recidief mag de behandeling worden herhaald.

Syndroom van Guillain-Barré:

- 0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (bij recidief kan dit schema worden herhaald).

Ziekte van Kawasaki:

- 2,0 g/kg bij toediening als een enkele dosis. Patiënten dienen gelijktijdig met acetylsalicylzuur te worden behandeld.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP):

Startdosis: 2 g/kg verdeeld over 2-5 opeenvolgende dagen.
Onderhoudsdosis:
1 g/kg verdeeld over 1-2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.
Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, dient er met de behandeling te worden gestopt.

Als de behandeling effectief is, dient de chronische behandeling te worden uitgevoerd op basis van de beoordeling door de arts van de reactie van de patiënt op deze onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosis en de tussenpozen moeten worden aangepast afhankelijk van het individuele verloop van de ziekte.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Startdosis: 2 g/kg verdeeld over 2-5 opeenvolgende dagen.
Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 tot 4 weken of 2 g/kg om de 4 tot 8 weken.
Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, dient er met de behandeling te worden gestopt.

Als de behandeling effectief is, dient de chronische behandeling te worden uitgevoerd op basis van de beoordeling door de arts van de reactie van de patiënt op deze onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosis en de tussenpozen moeten worden aangepast afhankelijk van het individuele verloop van de ziekte.

Dermatomyositis (DM)

2 g/kg verdeeld in gelijke doses toegediend over 2-5 opeenvolgende dagen om de 4 weken.
Het behandelingseffect dient na elke cyclus te worden geëvalueerd; als er na 6 maanden geen behandelingseffect wordt gezien, dient er met de behandeling te worden gestopt.

Als de behandeling effectief is, dient de chronische behandeling te worden uitgevoerd op basis van de beoordeling door de arts van de reactie van de patiënt op deze onderhoudsbehandeling (zie rubriek 5.1). Het kan zijn dat de dosis en de tussenpozen moeten worden aangepast afhankelijk van het individuele verloop van de ziekte.

De aanbevolen dosering is samengevat in de onderstaande tabel:

Indicatie	**Dosis**	**Frequentie van injecties**
Vervangingstherapie		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	startdosis: 0,4–0,8 g/kg onderhoudsdosis: 0,2–0,8 g/kg	 om de 3 tot 4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	om de 3 tot 4 weken
Immunomodulatie:		
Idiopathische trombocytopenische purpura	0,8–1,0 g/kg of 0,4 g/kg/d	op dag 1, kan binnen 3 dagen eenmaal worden herhaald gedurende 2 tot 5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/d	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in één dosis in combinatie with acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 dagen om de 3 weken gedurende 1 tot 2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	startdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	gedurende 2 tot 5 opeenvolgende dagen om de 2 tot 4 weken of om de 4 tot 8 weken gedurende 2 tot 5 dagen
Dermatomyositis (DM) bij volwassenen	2 g/kg	om de 4 weken, verdeeld in gelijke doses toegediend gedurende 2 tot 5 opeenvolgende dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die van volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie wordt toegediend op basis van lichaamsgewicht en aangepast aan het klinische resultaat van de bovengenoemde aandoeningen.

Leverinsufficiëntie
Er zijn geen gegevens die uitwijzen dat een aanpassing van de dosis nodig is.

Nierinsufficiëntie
Geen dosisaanpassing tenzij die klinisch gerechtvaardigd is, zie rubriek 4.4.

Ouderen
Geen dosisaanpassing tenzij die klinisch gerechtvaardigd is, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Octagam 10% moet gedurende 30 minuten intraveneus toegediend worden met een aanvangssnelheid van 0,01 ml/kg lichaamsgewicht per minuut. Zie rubriek 4.4. In het geval van een bijwerking moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. Indien geen ongewenste reacties optreden, mag de snelheid van de infusie geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 0,12 ml/kg lichaamsgewicht per minuut.

Bij patiënten die het risico lopen op trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten worden toegediend bij de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis die in praktijk haalbaar zijn.

Patiënten met dermatomyositis worden beschouwd als patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen (zie rubriek 4.4). Ze moeten daarom nauwlettend worden gemonitord en de infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 0,04 ml/kg/min.

Voor de toediening van het geneesmiddel dat aan het einde van de infusie nog in de infusielijn zit, dient de infusielijn te worden gespoeld met fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl) of een 5% dextroseoplossing.

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie bij wie zich antilichamen tegen IgA hebben gevormd, omdat toediening van een product dat IgA bevat dan kan resulteren in anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel bevat 90 mg maltose per ml als een hulpstof. De interferentie van maltose in bloedglucosetesten kan resulteren in vals verhoogde glucosewaarden en bijgevolg in de misplaatste toediening van insuline, wat levensbedreigende hypoglykemie en overlijden tot gevolg kan hebben. Ook kunnen gevallen van echte hypoglykemie onbehandeld blijven, als de hypoglycemische toestand wordt gemaskeerd door vals verhoogde glucosewaarden (zie rubriek 4.5). Zie hieronder voor acuut nierfalen.

Traceerbaarheid

Ter verbetering van de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen dient de naam en het partijnummer van het toegediende geneesmiddel duidelijk te worden geregistreerd.

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden vermeden door:

- te controleren of patiënten niet overgevoelig zijn voor normaal humaan immunoglobuline, namelijk door het geneesmiddel aanvankelijk langzaam te injecteren (0,01 tot 0,02 ml/kg lichaamsgewicht per minuut);
- ervoor te zorgen dat patiënten gedurende de infusieperiode zorgvuldig op symptomen worden gecontroleerd. In het bijzonder patiënten die nog niet eerder met normaal humaan immunoglobuline zijn behandeld, patiënten bij wie er wordt overgegaan op een ander immunoglobulineproduct of patiënten bij wie er een grote tussenpoos is geweest met de vorige infusie, dienen tijdens de eerste infusie en tot een uur na de eerste infusie te worden geobserveerd om mogelijke ongewenste symtomen niet te missen. Alle andere patiënten dienen tot minstens 20 minuten na de toediening te worden geobserveerd.

Bij alle patiënten dienen bij toediening van i.v. Ig de volgende voorzorgen te worden genomen:
- zorgen voor een toereikende vochttoestand van de patiënt voorafgaand aan de start van de infusie van i.v. Ig
- controleren van de hoeveelheid urine
- controleren van het creatininegehalte in het serum
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie 4.5)

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

Infusiereactie

Bepaalde bijwerkingen (bijv. hoofdpijn, rood worden van de huid, koude rillingen, spierpijn, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid en hypotensie) kunnen gerelateerd zijn aan de infusiesnelheid. De aanbevolen infusiesnelheid die is vermeld onder rubriek 4.2 moet strikt worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd op mogelijke symptomen.

Bijwerkingen kunnen zich frequenter voordoen:

- bij patiënten die voor het eerst behandeld worden met humaan normaalimmunoglobuline of, in zeldzame gevallen, wanneer van humaan normaalimmunoglobulineproduct wordt veranderd of wanneer er sprake is van een lang tijdsinterval na de vorige infusie
- bij patiënten met een onbehandelde infectie of een onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor

Anafylaxie kan optreden bij patiënten
- met ondetecteerbaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen

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

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen het toedienen van i.v. Ig en trombo-embolische incidenten (TEE) zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (waaronder beroerte), longembolie en diepe veneuze trombose, die verband zouden houden met een relatieve toename van de viscositeit van het bloed in verband met de hoge toevoer van immunoglobuline bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden met het voorschrijven en toedienen van i.v. Ig bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische incidenten (zoals hoge leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus, dermatomyositis en een voorgeschiedenis van vaatziekten of

trombotische episodes, patiënten met verkregen of aangeboren trombotische ziekten, patiënten die langdurig geïmmobiliseerd zijn geweest, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met ziekten die de viscositeit van het bloed verhogen).

Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen dienen i.v. Ig-producten te worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis.

Acuut nierfalen

Gevallen van acuut nierfalen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met i.v. Ig. In de meeste gevallen werden risicofactoren geïdentificeerd, zoals een reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, concomitante nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd hoger dan 65 jaar.

Parameters voor de nieren dienen voorafgaand aan de infusie van i.v. Ig te worden beoordeeld, in het bijzonder bij patiënten bij wie er naar medisch oordeel sprake is van een verhoogd risico op het optreden van acuut nierfalen, en dienen vervolgens met geschikte tussenpozen te worden bepaald. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen, dienen i.v. Ig-producten voor zover haalbaar met een zo laag mogelijke infusiesnelheid en dosis te worden toegediend.

In geval van nierafwijkingen moet de stopzetting van i.v. Ig worden overwogen.

Hoewel rapporten over nierdisfunctie en acuut nierfalen in verband worden gebracht met het gebruik van vele geregistreerde i.v. Ig-producten die diverse hulpstoffen als sucrose, glucose en maltose bevatten, maken producten met sucrose als stabilisator een onevenredig deel uit van het totale aantal. Bij risicopatiënten moet het gebruik van i.v. Ig-producten zonder dergelijke hulpstoffen worden overwogen. Octagam 10% bevat maltose (zie hulpstoffen hierboven).

Aseptisch meningitissyndroom (AMS)
Er is melding gemaakt van het voorkomen van aseptisch meningitissyndroom in samenhang met de i.v. Ig-behandeling. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de i.v. Ig-behandeling. Onderzoeken van de cerebrospinale vloeistof zijn vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm^3, voornamelijk uit de granulocytaire reeks, en een verhoogd eiwitgehalte tot enkele honderden mg/dl.
AMS kan vaker optreden in combinatie met behandeling met hoge doses (2 g/kg) i.v. Ig.

Bij patiënten met deze klachten en symptomen dient een grondig neurologisch onderzoek te worden uitgevoerd, inclusief onderzoek van de cerebrospinale vloeistof, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Stopzetting van de behandeling met i.v. Ig kan binnen een aantal dagen tot remissie van AMS leiden, zonder restverschijnselen.

Hemolytische anemie

I.v. g-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen fungeren als hemolysinen en in vivo een coating van rode bloedcellen met immunoglobuline kunnen induceren; dit veroorzaakt een positieve directe antiglobulinereactie (Coombs' test) en in zeldzame gevallen hemolyse. Hemolytische anemie kan zich na i.v. Ig-behandeling ontwikkelen als gevolg van verhoogde sekwestratie van rode bloedcellen (RBC). i.v. Ig-ontvangers moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8).

Neutropene/leukopenie

Er is na behandeling met i.v. Ig melding gemaakt van een voorbijgaande daling van het aantal neutrofielen en/of voorvallen van neutropenie, soms ernstig. Dit treedt gewoonlijk binnen enkele uren of dagen na de toediening van i.v. Ig op, met spontaan herstel binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Er is bij patiënten die met i.v. Ig worden behandeld melding gemaakt van niet-cardiogeen longoedeem [transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)], daarom kan deze bijwerking niet volledig worden uitgesloten met betrekking tot Octagam. De symptomen van TRALI zijn ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI treden gewoonlijk tijdens of binnen 6 uur na de infusie op, vaak binnen 1 tot 2 uur. Patiënten die met i.v. Ig worden behandeld, dienen daarom op TRALI te worden gecontroleerd en de infusie van i.v. Ig moet onmiddellijk worden gestopt indien zich bijwerkingen van de longen voordoen. TRALI is een mogelijk levensbedreigende aandoening die onmiddellijk op de intensivecareafdeling moet worden behandeld.

Interferentie met serologische tests

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

Passieve overdracht van antistoffen tegen erytrocyten antigenen, bijv. A, B of D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor antistoffen tegen erytrocyten, bijv. de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare biologische agentia

Standaardmaatregelen om infecties als gevolg van de toediening van medicijnen bereid uit humaan bloed of plasma te voorkomen zijn onder andere: selectie van donoren, controle van donaties en plasmapools op bepaalde infectiemarkers en het opnemen van effectieve virusinactiverings-/eliminatieprocedures in het productieproces. Desondanks kan de overdracht van infectieverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn bereid uit humaan bloed of plasma. Het kan daarbij ook gaan om onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief bij envelop-virussen, zoals HIV, HBV en HCV.

De genomen maatregelen hebben mogelijk een beperkt nut bij niet-envelop-virussen, zoals HAV en parvovirus B19.

De klinische ervaring met betrekking tot de mogelijke overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen is geruststellend. Ook wordt aangenomen dat de aanwezige antistoffen een belangrijke bijdrage leveren aan de virusveiligheid.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Octagam 10%

Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per 100 ml, wat equivalent is aan 3,45% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

(Vals) verhoogde erytrocytbezinkingssnelheid

Bij patiënten die met i.v. Ig worden behandeld, kan de erytrocytbezinkingssnelheid (BSE) vals verhoogd zijn (non-inflammatoire verhoging).

Abnormaal groot bloedvolume

Een abnormaal groot bloedvolume kan optreden, wanneer het volume van het via een infuus toegediende i.v. Ig (of elk ander bloed- of plasmaderivaat) en andere gelijktijdige infusies hypervolemie en acuut longoedeem veroorzaken.

Lokale reacties op de plaats van injectie:
Lokale reacties op de plaats van injectie zijn vastgesteld, waaronder eventueel extravasatie, erytheem op de infusieplaats, pruritus op de infusieplaats en soortgelijke symptomen.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins met verzwakte levende virussen

De toediening van immunoglobuline kan gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden de werking van vaccins met verzwakte levende virussen, tegen bijvoorbeeld mazelen, rodehond, de bof en waterpokken, verminderen. Na toediening van dit geneesmiddel moeten ten minste 3 maanden verstrijken voor inenting met een vaccin van verzwakte levende virussen. Voor een vaccin tegen mazelen kan deze periode oplopen tot 1 jaar. Daarom dient bij patiënten die tegen mazelen worden ingeënt de antistoffenstatus te worden gecontroleerd.

Lisdiuretica

Gelijktijdig gebruik van lisdiuretica dient te worden vermeden.

Bloedglucosespiegel controleren
Sommige typen bloedglucosemeters (bijvoorbeeld gebaseerd op de glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) of glucose-dye-oxidoreductase methodes) interpreteren ten onrechte de maltose (90 mg/ml) die in Octagam 10% zit als glucose. Dit kan tot een onjuiste verhoogde bloedglucosemeting tijdens een infusie en gedurende circa 15 uur na de infusie veroorzaken wat op zijn beurt ertoe kan leiden dat een onjuiste hoeveelheid insuline wordt toegediend, met levensbedreigende of zelfs fatale hypoglykemie als gevolg. Bovendien kunnen gevallen van echte hypoglykemie over het hoofd worden gezien indien de hypoglykemische toestand door de bedrieglijk hoge glucosewaarden wordt gemaskeerd. Bij gebruik van Octagam 10% of andere maltosehoudende producten, moet de meting van de bloedglucosespiegel worden uitgevoerd volgens een glucosespecifieke methode.

Lees de productinformatie van het bloedglucosetestsysteem aandachtig, inclusief die van de teststrips, om vast te stellen of het systeem geschikt is voor gebruik met maltosebevattende parentale producten. Neem in geval van twijfel contact op met de fabrikant van de meter om te bepalen of het systeem geschikt is voor gebruik met maltosehoudende parentale producten.

Pediatrische patiënten
De vermelde interacties zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld in gereguleerde klinische onderzoeken en dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend bij

zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Er is aangetoond dat i.v. Ig-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring duidt erop dat behandeling met immunoglobulinen geen negatieve invloed heeft op het verloop van de zwangerschap en dat geen letsel voor de foetus en het kind te verwachten is.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk. Men verwacht geen negatieve effecten op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Uit klinische ervaring met immunoglobulinen blijkt dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Octagam 10% heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten echter bijwerkingen krijgen tijdens de behandeling, dan dienen zij te wachten met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines tot deze zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, 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 bij eerdere toediening aan de patiënt geen overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen
- (zelden) voorbijgaande huidreacties (inclusief cutane lupus erythematodes - frequentie niet bekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepe veneuze trombose
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van verhoging van de serumcreatinineconcentratie en/of optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel komt overeen met de systeem-/orgaanklassen volgens MedDRA(SOC en voorkeurstermniveau).

Frequenties zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke orgaanklasse worden bijwerkingen opgevoerd in volgorde van afnemende ernst. Frequentie van bijwerkingen in klinische onderzoeken met Octagam:

Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	**Bijwerking**	**Frequentie per patiënt**	**Frequentie per infusie**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, leukopenie, lymfopenie	soms	soms
Immuunsysteemaandoeningen (zie rubriek 4.4)	overgevoeligheid	vaak	vaak
Oogaandoeningen	gezichtsvermogen wazig	soms	soms
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn duizeligheid paresthesie, tremor cerebrovasculair accident (zie 4.4), hypo-esthesie, cerebraal infarct	zeer vaak vaak soms soms	vaak soms soms zelden
Hartaandoeningen	tachycardie	vaak	soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie trombose (zie 4.4)	vaak soms	vaak zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid braken	vaak vaak	vaak soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie, pijn in extremiteit rugpijn, artralgie, spierspasmen	vaak soms	soms soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu longembolie (zie 4.4)	soms soms	soms zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	koorts vermoeidheid, reactie op plaats van injectie, rillingen pijn op de borst, asthenie, perifere zwelling, malaise	vaak vaak soms	vaak soms soms
Onderzoeken	toename leverenzymen, Coombs-test positief hemoglobine verlaagd	vaak soms	soms soms

De volgende reacties zijn gemeld uit post-marketingervaring met Octagam

Frequenties voor post-marketing gemelde reacties kunnen niet worden berekend uit de beschikbare gegevens.

Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	**Bijwerking (voorkeurstermniveau)**	**Frequentie**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolytische anemie	niet bekend

Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	Bijwerking (voorkeurstermniveau)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen (zie rubriek 4.4)	anafylactische shock anafylactische reactie anafylactoïde reactie angio-oedeem gezichtsoedeem	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	overvulling (pseudo)hyponatriëmie	niet bekend niet bekend
Psychische stoornissen	verwardheid agitatie angst nervositeit	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	aseptische meningitis verlies van bewustzijn spraakstoornis migraine fotofobie	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Oogaandoeningen	visuele beperking	niet bekend
Hartaandoeningen	myocardinfarct (zie 4.4) angina pectoris bradycardie hartkloppingen cyanose	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Bloedvataandoeningen	collaps van de bloedsomloop perifeer circulatoir falen flebitis hypotensie bleekheid	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Ademhalingsstelstel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	ademhalingsfalen longoedeem bronchospasme hypoxie hoesten	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree buikpijn	niet bekend niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	schilfering/vervelling van de huid urticaria huiduitslag erythemateuze uitslag dermatitis pruritus alopecia erytheem	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	nekpijn spierzwakte stijve skeletspieren	niet bekend niet bekend niet bekend

Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	Bijwerking (voorkeurstermniveau)	Frequentie
Nier- en urinewegaandoeningen	acuut nierfalen (zie 4.4) ; nierpijn	niet bekend niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	oedeem influenza-achtig ziektebeeld opvliegers blozen het koud hebben het heet hebben hyperhidrose vervelend gevoel op de borst lethargie branderig gevoel	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Onderzoeken	bloedglucose onjuist positief (zie 4.4)	niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zie rubriek 4.4 voor een beschrijving van geselecteerde bijwerkingen zoals overgevoeligheidsreacties, trombo-embolie, acuut nierfalen, aseptisch meningitis-syndroom en hemolytische anemie.

Pediatrische patiënten

In klinische studies met Octagam werden de meeste bijwerkingen die bij kinderen werden waargenomen, geclassificeerd als mild en de meesten van hen reageerden op eenvoudige maatregelen zoals verlaging van de infusiesnelheid of tijdelijke stopzetting van het infuus. Wat betreft soort bijwerking werden ze allemaal erkend voor i.v IG-preparaten. De vaakst voorkomende bijwerking die bij pediatrische patiënten werd waargenomen, was hoofdpijn.

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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb: website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij ouderen en bij patiënten met een verminderde hart-of nierfunctie (zie rubriek 4.4).

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor intravasculaire toediening,

ATC-code: J06BA02

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

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antistoffen die aanwezig zijn in de normale populatie.

Het wordt gewoonlijk bereid uit gepoold plasma afkomstig van niet minder dan 1000 donaties. De distributie van immunoglobuline G-subklassen komt vrijwel overeen met die in natuurlijk humaan plasma. Gepaste doses van dit geneesmiddel kunnen een abnormaal laag immunoglobuline G-niveau weer normaal maken.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan substitutietherapie is niet geheel opgehelderd.

Klinische studies

In een open-label, multicentrisch fase III-onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van Octagam 10% (100 mg/ml) bestudeerd bij patiënten die lijden aan idiopathische (immuun) trombocytopenische purpura (ITP). Octagam 10% (100 mg/ml) werd toegediend op twee achtereenvolgende dagen met een dosering van 1 gram/kg/dag, en patiënten werden geobserveerd gedurende een periode van 21 dagen en tijdens een follow-upbezoek op dag 63 na de infusie. Hematologieparameters werden op dag 2 t/m 7, dag 14 en dag 21 beoordeeld.

In totaal werden 116 proefpersonen in de analyse opgenomen, 66 waren proefpersonen met chronische ITP, 49 waren nieuw gediagnosticeerd en 1 proefpersoon was ten onrechte in de studie opgenomen (had geen ITP) en werd daarom uitgesloten van de werkzaamheidanalyse.

Het totale responspercentage in de volledige analyseset was 80% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 73% tot 87%). De klinische responspercentages waren vergelijkbaar in de 2 cohorten: 82% in het cohort met chronische ITP en 78% in het cohort met nieuw gediagnosticeerden. Bij proefpersonen met een respons bedroeg de mediane tijd tot bloedplaatjesrespons 2 dagen, met een spreiding van 1 tot 6 dagen.

De totale maximale infusiesnelheid was 0,12 ml/kg/min. In de groep proefpersonen waarin een maximale infusiesnelheid van 0,12 ml/kg/min was toegestaan (n=90) werd een mediane maximale infusiesnelheid van 0,12 ml/kg/min (gemiddeld 0,10 ml/kg/min) bereikt. In totaal kreeg 55% van de proefpersonen een geneesmiddelgerelateerde bijwerking, waarbij de incidentie vergelijkbaar was in het cohort met chronische ITP en het cohort met nieuw gediagnosticeerden. Alle geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waren licht of matig ernstig van intensiteit, en alle bijwerkingen verdwenen. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, een toegenomen hartfrequentie (ook kleine veranderingen in de polsslag van > 10 slagen/min moesten worden gemeld), en pyrexie. Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen van de infusie tijdens of binnen 1 uur na infusies die werden gegeven met snelheden ≤ 0,08 ml/kg/min, traden op bij 32 van de 116 proefpersonen (28%), terwijl slechts 6 van de 54 proefpersonen (11%) dergelijke bijwerkingen hadden bij een snelheid van 0,12 ml/kg/min (indien de bijwerking begon na het eind van de infusie, werd de laatste toegepaste snelheid toegewezen aan de bijwerking). Er werd geen geval van hemolyse gerelateerd aan het geneesmiddel vastgesteld. Voorbehandeling om infusiegerelateerde onverdraagbaarheid te verlichten, werd niet gegeven behalve bij 1 proefpersoon.

Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

In een retrospectieve studie werden gegevens opgenomen van 46 patiënten met chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) die waren behandeld met Octagam 5%. 24 patiënten werden opgenomen in de doeltreffendheidsanalyse, waarvan 11 onbehandelde patiënten (groep 1) en 13 patiënten die geen immunoglobulinen hadden gekregen in de 12 weken voorafgaande aan de start van de behandeling met Octagam 5% (groep 2). Groep 3 bevatte 13 andere patiënten die vooraf waren behandeld met immunoglobulinen (immunoglobulinen toegediend binnen 12 weken voorafgaande aan de start van de toediening van Octagam 5%). De behandeling werd als effectief beschouwd, als de score op de ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) binnen 4 maanden na de start van de behandeling ten minste één punt lager uitkwam. In de groepen 1 en 2 werd de score

significant verlaagd bij 41,7% van de patiënten (p=0,02). Slechts 3 van de 13 patiënten (23,08%) in groep 3 (vooraf behandeld met i.v. Ig) vertoonden een verbetering in ONLS; 10 patiënten bleven stabiel. Er werd geen opmerkelijkere verbetering in de ONLS verwacht voor de patiënten die vooraf met i.v. Ig waren behandeld.

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte patiënten was 65 jaar, wat hoger is dan in andere CIDP-studies. Bij patiënten boven de 65 jaar was het responspercentage lager dan bij jongere patiënten.Dit is in overeenstemming met gepubliceerde gegevens.

Dermatomyositis (DM)

In een prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische studie werden in totaal 95 volwassen patiënten (gemiddelde leeftijd 53 jaar, bereik 22-79 jaar; 75% vrouwen) met dermatomyositis opgenomen.
In de eerste periode (16 weken) kregen proefpersonen ofwel 2 g/kg Octagam 10% of placebo om de 4 weken voor 4 infusiecycli.

Proefpersonen konden hun eerdere DM-medicatie blijven gebruiken (een maximumdosering, bijv. voor corticosteroïden: 20 mg/dag van een equivalent van prednisolon) als hun behandeling stabiel was voorafgaand aan de opname in het onderzoek. Tijdens de eerste periode moest de gelijktijdige toediening van DM-medicatie stabiel blijven en ongeveer 93% van de proefpersonen kreeg corticosteroïden (waarbij ongeveer 50% ≤ 10 mg/dag van een equivalent van prednisolon kreeg).

Het aantal responders (een verbetering van ≥ 20 punten op de TIS) in week 16 in de volledige analyseset (*Full Analysis Set*, FAS), was aanzienlijk hoger in de groep van Octagam 10% dan in de placebogroep (78,72% *versus* 43,75%; verschil: 34,97% [95%-BI: 16,70; 53,24; p=0,0008]; zie tabel 1).

Tabel 1. *Total Improvement Score* – aantal responders in week 16

Analyse	TIS-respons	Octagam 10% N=47	Placebo N=48	Verschil Octagam 10% – placebo
Primair (ten minste minimale verbetering)	Aantal (%) responders	37 (78,72%)	21 (43,75%)	
	Verschil in responspercentages			34,97
	[95%-BI] p-waarde[a]			[16,70; 53,24] 0,0008
Secundair	Aantal (%) responders	32 (68,09%)	11 (22,92%)	
Op zijn minst matige verbetering	Verschil in responspercentages			45,17
	[95%-BI] p-waarde[a]			[27,31; 63,03] <0,0001
Secundair	Aantal (%) responders	15 (31,91%)	4 (8,33%)	
Op zijn minst grote verbetering	Verschil in responspercentages			23,58
	[95%-BI] p-waarde[a]			[8,13; 39,03] 0,0062

[a] Cochran-Mantel-Haenszel-toets
'Op zijn minst matige verbetering', gedefinieerd als ≥ 40 punten op de TIS en 'Op zijn minst grote verbetering', gedefinieerd als ≥ 60 punten op de TIS, gebaseerd op zes *Core Set Measures* (CSM): *Manual Muscle Testing MMT-8*, *Global Disease Activity* (GDA) beoordeeld door de arts, *Extramuscular Activity*, GDA beoordeeld door de patiënt, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), spierenzymen.
BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten; TIS = *Total Improvement Score*.

In de open-label verlengperiode (OLE) van 24 weken kregen 91 proefpersonen nog eens 6 infusiecycli met Octagam 10% om de 4 weken. Tijdens deze periode was het toegestaan om de gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva te verlagen en bij 15% van de proefpersonen kon de dosering van corticosteroïden worden afgebouwd.

Voor alle werkzaamheidseindpunten, tot en met week 40, bleef de respons in de groep van Octagam 10% van de eerste periode behouden. Proefpersonen in de placebogroep bereikten een vergelijkbare respons na overschakeling op Octagam 10% in de verlengperiode (zie tabel 2).

Tabel 2. *Total Improvement Score* –aantal responders in week 40

TIS-respons in week 40	Octagam 10%	Placebo/Octagam 10%	Totaal
Aantal (%) responders			
Op zijn minst minimale verbetering	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95%-BI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

In totaal werden 664 infusiecycli met Octagam 10% toegediend tijdens de gehele studie. In totaal hadden 62 proefpersonen (65,3%) 282 ongewenste voorvallen tijdens de behandeling die werden beschouwd als gerelateerd aan het studiegeneesmiddel, waarvan de meeste licht van intensiteit waren (207/282).

Tijdens de studie voldeed geen enkele patiënt aan de criteria voor intravasculaire hemolyse.

Tijdens de studie werd een verlaging van de maximaal toegestane infusiesnelheid van 0,12 ml/kg/min tot 0,04 ml/kg/min geïmplementeerd. Voor zowel de placebogecontroleerde periode als de gehele studie waren de voor blootstelling aangepaste incidentiepercentages voor trombo-embolische voorvallen consistent lager in de analyses ‘na verlaging’ (1,54 per 100 patiëntmaanden voorafgaand aan en 0,54 na verlaging voor de gehele studie). Daarom wordt aanbevolen om de laagst mogelijke infusiesnelheid te gebruiken bij DM-patiënten met risicofactoren (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke onderzoeken in pediatrische patiënten uitgevoerd met Octagam 10%.

Er werd echter een prospectief open-label fase III onderzoek uitgevoerd met Octagam 5% in 17 kinderen/adolescenten (gemiddelde leeftijd 14,0 jaar, bereik 10,5 tot 16,8) die aan primaire immunodeficiëntie-aandoeningen lijden. De patiënten werden gedurende een periode van 6 maanden behandeld. De klinische werkzaamheid was bevredigend, aangezien het aantal dagen met infecties of koorts en het aantal dagen schoolverzuim laag waren en de aard en de ernst van de infecties vergelijkbaar waren met die waargenomen bij de normale populatie. Er werden geen ernstige infecties waargenomen die leidden tot een ziekenhuisopname. Het is ook opmerkelijk dat het aantal infectieuze aanvallen lager was, wanneer IgG-plasmaconcentraties rond 6 g/L werden gehouden dan wanneer de IgG-plasmaconcentraties rond 4 g/L waren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Humaaan normaal immunoglobuline is onmiddellijk en volledig beschikbaar na intraveneuze toediening in de circulatie van de patiënt. Het verdeelt zich relatief snel tussen het plasma en het extra vasculaire compartiment, na ongeveer drie tot vijf dagen is het evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

Normaal humaan immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van 26 tot 41 dagen, gemeten bij immunodeficiënte patiënten. Deze halfwaardetijd kan variëren van patiënt tot patiënt, in het bijzonder bij primaire immunodeficiëntie. Voor Octagam 10% werden geen formele farmacokinetische gegevens bij immunodeficiënte patiënten verkregen.

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke onderzoeken in pediatrische patiënten uitgevoerd met Octagam 10%.

Er werd echter een prospectief open-label fase III onderzoek uitgevoerd met Octagam 5% bij 17 kinderen/adolescenten (gemiddelde leeftijd 14,0 jaar, bereik 10,5 tot 16,8) die aan primaire immunodeficiëntie-aandoeningen lijden. De patiënten werden gedurende een periode van 6 maanden behandeld.

Tijdens de behandelingsperiode bedroeg de gemiddelde Cmax in steady state 11,1 ± 1,9 g/L; de gemiddelde dalspiegel bedroeg 6,2 ± 1,8 g/L. De terminale halfwaardetijd van totale IgG bedroeg 36 ± 11 dagen met een mediaan van 34 dagen. Het volume van verdeling voor de totale IgG bedroeg 3,7 ± 1,4 L en de totale lichaamsklaring bedroeg 0,07 ± 0,02 L/dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Studies van de toxiciteit, de genotoxiciteit en de reproductieve toxiciteit bij herhaalde toediening aan dieren, zijn onuitvoerbaar wegens de inductie van en de interferentie door de vorming van antistoffen tegen heterologe eiwitten. Aangezien de klinische ervaring niet op argumenten voor carcinogene of mutagene eigenschappen van immunoglobulinen wijst, werden geen experimentele studies in heterologe soorten uitgevoerd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, en ook niet met andere i.v. Ig-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het product mag voor een enkele periode van tot 9 maanden (zonder de vervaldatum te overschrijden) uit de koelkast genomen worden en bij een temperatuur ≤ 25°C bewaard worden. Op het einde van deze periode mag het product niet opnieuw afgekoeld worden maar moet vernietigd worden. De datum waarop het product uit de koelkast werd genomen, moet op de buitenverpakking genoteerd worden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten

2 g	in	20 ml
5 g	in	50 ml
6 g	in	60 ml
10 g	in	100 ml
20 g	in	200 ml
3 x 10 g	in	3 x 100 ml
3 x 20 g	in	3 x 200 ml
30 g	in	300 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

20 ml oplossing in een injectieflacon van 30 ml.
50 ml oplossing in een flesje van 70 ml.
60 ml oplossing in een flesje van 70 ml.
100 ml oplossing in een flesje van 100 ml.
200 ml oplossing in een flesje van 250 ml.
300 ml oplossing in een flesje van 300 ml.

De flacons/flesjes zijn gemaakt van type-II-glas en afgesloten met een stop van broombutylrubber.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór gebruik moet het product op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing moet helder tot licht opalescent en kleurloos of lichtgeel zijn.

Troebele oplossingen of oplossingen met neerslagen dienen niet te worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Wegens het mogelijk besmettingsgevaar door bacteriële contaminatie dient een eventueel overschot te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
D-40764 Langenfeld
Duitsland

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

Octagam 100 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 104459

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2018

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 6.1, 6.3 en 6.4: 26 juli 2023