

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octagam 50 mg/ml, oplossing voor infusie

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Normaal humaan immunoglobuline (i.v. Ig)

1 ml oplossing bevat :

Normaal humaan immunoglobuline (i.v. Ig) 50 mg

(zuiverheid van ten minste 95% IgG)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 50 ml bevat 2,5 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 100 ml bevat 5 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 200 ml bevat 10 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke fles van 500 ml bevat 25 g normaal humaan immunoglobuline.

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

IgG<sub>1</sub> ca. 60%

IgG<sub>2</sub> ca. 32%

IgG<sub>3</sub> ca. 7%

IgG<sub>4</sub> ca. 1%

Het minimale IgG-gehalte tegen mazelen is 4,5 I.E./ml.

Het maximale IgA-gehalte is 200 microgram/ml

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

#### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium per 100 ml, wat equivalent is aan 1,75% 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 opaliserend en kleurloos tot enigszins geel. De pH-waarde van de vloeibare vorm is 5,1 – 6,0, de osmolaliteit is  $\geq 240$  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 = onvermogen om minstens een verdubbeling van de titer van IgG-antilichamen te bereiken tegen pneumokokkenvaccins die samengesteld zijn uit polysacchariden en polypeptiden.

Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen voor gevoelige volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij wie actieve immunisatie gecontra-indiceerd is of niet wordt aanbevolen.

Er moet ook rekening worden gehouden met de officiële aanbevelingen voor intraveneus gebruik van humaan immunoglobuline bij profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen en actieve immunisatie.

Immunomodulatie 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 rubriek 4.2)
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)
- Multifocale motorische neuropathie (MMN)

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

I.v. Ig-therapie dient te worden gestart en gemonitord onder het toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van immuunsysteemaandoeningen.

#### Dosering

De dosis en het dosisregime zijn afhankelijk van de indicatie.

De dosis moet mogelijk voor elke patiënt individueel worden vastgesteld op basis van de klinische respons. 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 dosisregimes worden als leidraad gegeven:

Substitutietherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

- Het doseringsregime moet gericht zijn op het bereiken van een dalspiegel IgG (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 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 3-6 maanden vereist na het begin van de

behandeling. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 0,4-0,8 g/kg één keer toegediend, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg bij toediening om de 3-4 weken.

- De vereiste dosering om een dalspiegel 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.

#### Substitutietherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)

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

#### Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen

##### Profylaxe na blootstelling

Als een gevoelige patiënt is blootgesteld aan mazelen, moet een dosis van 0,4 g/kg die zo snel mogelijk en binnen 6 dagen na blootstelling is gegeven, een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 2 weken. Serumgehalten moeten na 2 weken worden gecontroleerd en gedocumenteerd. Het is mogelijk dat nog een dosis van 0,4 g/kg noodzakelijk is, die eventueel 2 weken nadien wordt herhaald, om het serumgehalte van > 240 mI.E./ml te handhaven.

Als een patiënt met PID/SID is blootgesteld aan mazelen en regelmatig i.v. Ig-infusies krijgt, moet overwogen worden om zo snel mogelijk en binnen 6 dagen na blootstelling een extra dosis i.v. Ig toe te dienen. Een dosis van 0,4 g/kg moet een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 2 weken.

##### Profylaxe vóór blootstelling

Als een patiënt met PID/SID het risico loopt op toekomstige blootstelling aan mazelen en om de 3-4 weken een onderhoudsdosis i.v. Ig van minder dan 0,53 g/kg krijgt, moet deze dosis eenmaal worden verhoogd naar 0,53 g/kg. Dit moet een serumgehalte van > 240 mI.E./ml antistoffen tegen mazelen opleveren gedurende ten minste 22 dagen na het infuus.

#### ***Immunomodulatie bij:***

##### Idiopathische trombocytopenische purpura:

Er zijn twee alternatieve behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg toegediend op dag 1; deze dosis mag binnen 3 dagen één keer worden herhaald
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende 2-5 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.

De doseringsaanbevelingen zijn samengevat in de onderstaande tabel:

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frequentie van injecties</b>
<u>Vervangingstherapie</u>		
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
<u>Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen:</u>		
Profylaxe na blootstelling bij gevoelige patiënten	0,4 g/kg	Zo snel mogelijk en binnen 6 dagen; moet mogelijk na 2 weken eenmaal worden herhaald om het serumgehalte van antistoffen tegen mazelen te handhaven op > 240 mI.E./ml
Profylaxe na blootstelling bij patiënten met PID/SID	0,4 g/kg	Als aanvulling op een onderhoudstherapie; gegeven als een extra dosis binnen 6 dagen na blootstelling

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frequentie van injecties</b>
Profylaxe vóór blootstelling bij patiënten met PID/SID	0,53 g/kg	Als een patiënt een onderhoudsdosis van minder dan 0,53 g/kg om de 3-4 weken krijgt, moet deze dosis eenmaal worden verhoogd naar ten minste 0,53 g/kg
<u>Immunomodulatie:</u>		
Idiopathische trombocytopenische purpura	0,8–1 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 in verdeelde doses gedurende 1 tot 2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	startdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 opeenvolgende dagen om de 2 tot 4 weken of om de 4 tot 8 weken in verdeelde doses gedurende 2 tot 5 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 moet worden 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 50 mg/ml moet gedurende 30 minuten intraveneus toegediend worden met een aanvangssnelheid van 1 ml/kg/u. Zie rubriek 4.4. In het geval van een bijwerking moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. Indien het goed wordt verdragen, mag de snelheid van de infusie geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 5 ml/kg/u.

De infusielijn kan voorafgaand aan en na de toediening van Octagam 50 mg/ml 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 100 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 (1 ml/kg/u);
- 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 in een gecontroleerde gezondheidszorgomgeving om mogelijke nadelige tekenen te kunnen detecteren en om te zorgen dat een noodbehandeling onmiddellijk kan worden gegeven als zich problemen zouden voordoen. 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 i.v. Ig-infusie
- controleren van de hoeveelheid uitgeplaste 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.

##### Infusiegerelateerde reactie

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 normaal humaan immunoglobuline of, in zeldzame gevallen, wanneer van normaal humaan immunoglobulineproduct 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

Overgevoelighedsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten

- met ondetecteerbaar IgA die antilichamen tegen IgA hebben
- die eerdere behandeling met normaal humaan immunoglobuline goed hebben verdragen

In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor 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 zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (waaronder beroerte), longembolie en diep veneuze trombose. Die aanwijzingen zouden verband houden met een relatieve toename van de viscositeit van het bloed in verband met de hoge toevoer van immunoglobuline bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en toedienen van i.v. Ig bij patiënten met overgewicht en bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische incidenten (zoals hoge leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of aangeboren trombofiele aandoeningen, patiënten die langdurig geïmmobiliseerd zijn, 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 dosering.

#### Acuut nierfalen

Gevalen van acuut nierfalen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met i.v. Ig. In de meeste gevallen werden risicofactoren geïdentificeerd, zoals reeds bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdig gebruik van nefrotxische 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 aangewezen 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 nierinsufficiëntie moet de stopzetting van i.v. Ig worden overwogen.

Hoewel meldingen van 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 50 mg/ml bevat maltose (zie hulpstoffen hierboven).

#### Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Er is melding gemaakt van het voorkomen van aseptisch meningitisyndroom 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 (CSV) zijn vaak positief met pleiocytose tot enkele duizenden cellen per mm<sup>3</sup>, voornamelijk uit de granulocyttaire 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. Ig-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen fungeren als hemolysinen en die *in vivo* een coating van rode bloedcellen (RBC) 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 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 acuut niet-cardiogeen longoedeem [transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)]. 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 intensivereafdeling 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 erythrocytenantigenen, bijv. A, B of D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor antistoffen tegen erythrocyten, 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 individuele 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. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.



De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief bij envelop-virussen, zoals HIV, HBV (hepatitis B-virus) en HCV (hepatitis C-virus).

De genomen maatregelen hebben mogelijk een beperkt nut bij niet-envelop-virussen, zoals HAV (hepatitis A-virus) 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.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium per 100 ml, wat equivalent is aan 1,75% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### (Vals) verhoogde erythrocytbezinkingssnelheid

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

#### Circulatoire (volume-)overbelasting

Circulatoire (volume-)overbelasting 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, zoals mazelen, rodehond, de bof en waterpokken, verminderen. Na toediening van dit geneesmiddel moeten ten minste 3 maanden verstrijken vóór 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 glucosedehydrogenase pyrrolochinolinechinon (GDH-PQQ) of glucose-dye-oxidoreductasemethodes) interpreteren ten onrechte de maltose (100 mg/ml) die in Octagam 50 mg/ml zit als glucose. Dit kan tot een vals verhoogde bloedglucosemeting leiden tijdens een infusie en gedurende circa 15 uur na de infusie. Wat op zijn beurt ertoe kan leiden dat een onjuiste hoeveelheid insuline wordt toegediend, met levensbedreigende hypoglykemie als gevolg. Bovendien kunnen gevallen van echte hypoglykemie

onbehandeld blijven indien de hypoglykemische toestand door de bedrieglijk hoge glucosewaarden wordt gemaskeerd. Daarom moet bij gebruik van Octagam 50 mg/ml of andere maltosehoudende producten, de meting van de bloedglucosespiegel worden uitgevoerd volgens een glucosespecifieke methode.

Lees de productinformatie van de bloedglucosemeter aandachtig, inclusief die van de teststrips, om vast te stellen of de meter 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 deze geschikt is voor gebruik met maltosehoudende parentale producten.

#### Pediatrische patiënten

De vermelde interacties zijn zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap van de mens is niet vastgesteld in gereguleerde klinische onderzoeken en dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat i.v. Ig-producten de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen duidt erop dat er geen negatieve invloed op het verloop van de zwangerschap of op de foetus en de neonat te verwachten is.

#### Borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap van de mens is niet vastgesteld in gereguleerde klinische onderzoeken en dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend bij moeders die borstvoeding geven. 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 50 mg/ml 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 normale humane 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 voorkeursterniveau).

Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); 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 50 mg/ml:

<b>Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie per patiënt</b>	<b>Frequentie per infusie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	leukopenie	soms	soms
Immuunsysteemaandoeningen (zie rubriek 4.4)	overgevoeligheid	zeer vaak	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak	vaak
Hartaandoeningen	tachycardie	soms	soms
Bloedvataandoeningen	hypertensie	vaak	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid braken	vaak vaak	soms soms
Skeletspierstelsel- bindweefsel- en aandoeningen	rugpijn	vaak	soms
Algemene toedieningsplaats- stoornissen	koorts vermoeidheid reactie op plaats van injectie rillingen pijn op de borst	vaak vaak vaak vaak soms	soms soms soms soms soms
Onderzoeken	toename leverenzymen	vaak	soms

De volgende reacties zijn gemeld uit post-marketingervaring met Octagam 50 mg/ml.

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

<b>Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:</b>	<b>Bijwerking (voorkeursterniveau)</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolytische anemie	niet bekend
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	cerebrovasculair accident (zie 4.4) aseptische meningitis verlies van bewustzijn spraakstoornis migraine duizeligheid hypesthesie paraesthesie fotofobie tremor	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend 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	trombose (zie 4.4) collaps van de bloedsomloop perifeer circulatoir falen flebitis hypotensie bleekheid	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	ademhalingsfalen longembolie (zie 4.4) longoedeem bronchospasme hypoxie dyspneu hoesten	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree buikpijn	niet bekend niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	schilfering/verveling van de huid urticaria huiduitslag	niet bekend niet bekend niet bekend

Systeem-/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA met als volgorde:	Bijwerking (voorkeurniveau)	Frequentie
	erythemateuze uitslag dermatitis pruritus alopecia erytheem	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie myalgie pijn in ledematen nekpain spierspasmen spierzwakte stijve skeletspieren	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend
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 malaise vervelend gevoel op de borst asthenie lethargie branderig gevoel	niet bekend 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.

#### Pediatrie patiënten

In klinische studies met Octagam 50 mg/ml 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 pediatrie 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij risicopatiënten, waaronder zuigelingen, oudere patiënten en bij patiënten met hart-of nierinsufficiëntie (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

Normaal humaan immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan antistoffen tegen infectieverwekkers.

Normaal humaan 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 donoren. 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 naar het normale niveau brengen.

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

#### Klinische onderzoeken

In een open-label, multicentrisch fase III-onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van Octagam 10% bestudeerd bij patiënten die lijden aan idiopathische (immuun) trombocytopenische purpura (ITP). Octagam 10% 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 werkzaamheidsanalyse.

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  $\leq 0,08$  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 polyradiculoneuropathie (CIDP)

In een retrospectieve studie werden gegevens opgenomen van 46 patiënten met chronisch inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) die waren behandeld met Octagam 50 mg/ml. 24 patiënten werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyse, 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 50 mg/ml (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 50 mg/ml). 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 was verlaagd. 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.

#### Pediatrische patiënten

Een prospectief open-label fase III-onderzoek werd uitgevoerd met Octagam 50 mg/ml bij 17 kinderen/adolescenten (mediane leeftijd 14,0 jaar, variërend van 10,5 tot 16,8 jaar) die leden aan primaire immuundeficiëntie-aandoeningen. Eerder behandelde patiënten kregen 0,2 g/kg om de 3 weken gedurende de onderzoeksperiode van 6 maanden. Nog niet eerder behandelde patiënten kregen 0,4 g/kg om de 3 weken gedurende de eerste 3 maanden, gevolgd door 0,2 g/kg gedurende de rest van de onderzoeksperiode. Doseringen moesten worden aangepast om een IgG-dalspiegel van ten minste 4 g/l in stand te houden.

- aantal dagen niet naar school: 11,2 dagen/patiënt/jaar
- aantal dagen met koorts: 4,1 dagen/patiënt/jaar
- aantal dagen aan de antibiotica: 19,3 dagen/patiënt/jaar
- aantal dagen met infecties: 29,1 dagen/patiënt/jaar

De ernst van de infecties werd als mild beoordeeld. Er werden geen ernstige infecties waargenomen die resulteerden in ziekenhuisopname.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Normaal humaan immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar in de circulatie van de patiënt.

### Distributie

Het verdeelt zich relatief snel tussen het plasma en het extravasculair vocht, na ongeveer drie tot vijf dagen is het evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

## Eliminatie

Normaal humaan immunoglobuline heeft een gemiddelde halfwaardetijd die varieert van 26 tot 41 dagen, volgens bepalingen bij immunodeficiënte patiënten. Deze halfwaardetijd kan variëren van patiënt tot patiënt, in het bijzonder bij primaire immunodeficiëntie.

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

## Pediatische patiënten

Een prospectief open-label fase III-onderzoek werd uitgevoerd met Octagam 50 mg/ml 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  $C_{max}$  in steady state  $11,1 \pm 1,9$  g/l; de gemiddelde dalspiegel bedroeg  $6,2 \pm 1,8$  g/l. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van totale IgG bedroeg  $35,9 \pm 10,8$  dagen met een mediaan van 34 dagen. Het gemiddelde volume van verdeling voor de totale IgG bedroeg  $3,7 \pm 1,4$  l en de totale lichaamsklaring bedroeg  $0,07 \pm 0,02$  l/dag.

## Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij gevoelige patiënten met betrekking tot *Profylaxe vóór/na blootstelling aan mazelen*.

Octagam 50 mg/ml voldoet aan de minimale specificatiedrempel voor de werkzaamheid van antistoffen tegen mazelen van 0,36 x de norm van het *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). De dosering is gebaseerd op farmacokinetische berekeningen die rekening houden met het lichaamsgewicht, het bloedvolume en de halfwaardetijd van immunoglobulinen. Deze berekeningen voorspellen een:

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Studies van de toxiciteit bij herhaalde toediening, de genotoxiciteit en de reproductieve toxiciteit bij 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

2 jaar

Na de eerste opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet meer gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<i>Verpakkingsgrootte</i>	<i>Inhoud</i>	<i>Verpakking</i>
1 g	20 ml	30 ml injectieflacon
2,5 g	50 ml	70 ml infusiefles
5 g	100 ml	100 ml infusiefles
10 g	200 ml	250 ml infusiefles
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml infusiefles
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml infusiefles
25 g	500 ml	500 ml infusiefles

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De primaire verpakking is gemaakt van Ph. Eur. type-II-glas en afgesloten met een stop van broombutylrubber.

Onderdelen die zijn gebruikt in de verpakking van Octagam 50 mg/ml zijn latexvrij.

### 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 enigszins opaliserend en kleurloos of lichtgeel zijn.

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

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

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

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

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

RVG 123226

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2019

Datum van laatste verlenging: 5 september 2023

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 6.3, 6.5 en 6.6: 15 juli 2024