

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nanogam 50 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg)

Eén ml bevat 50 mg humaan normaal immunoglobuline (zuiverheid van ten minste 95% IgG)

Elke flacon van 20 ml bevat: 1 g humaan normaal immunoglobuline
Elke flacon van 50 ml bevat: 2,5 g humaan normaal immunoglobuline
Elke flacon van 100 ml bevat: 5 g humaan normaal immunoglobuline
Elke flacon van 200 ml bevat: 10 g humaan normaal immunoglobuline
Elke flacon van 400 ml bevat: 20 g humaan normaal immunoglobuline
Verdeling van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG ₁	64,9%
IgG ₂	31,8%
IgG ₃	2,8%
IgG ₄	0,5%

Het maximale IgA-gehalte is 6 microgram/ml.

Geproduceerd vanuit humaan donorplasma.

Hulpstof(fen) met bekend effect: glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing is helder of licht opalescent, kleurloos of lichtgeel met een osmolaliteit van 290-370 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel een bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (proven specific antibody failure, PSAF)* ofwel een serum-IgG-spiegel < 4 g/l.

* PSAF = het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistof titer op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigeenvaccins.

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

- Primaire immune trombocytopenie (ITP), bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen of ter correctie van het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan chirurgische ingrepen.
- Syndroom van Guillain Barré.

- Ziekte van Kawasaki (in combinatie met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2).
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP).
- Multifocale motore neuropathie (MMN).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het kan nodig zijn de dosering van de patiënt individueel aan te passen afhankelijk van de klinische respons. Bij dosering op basis van lichaamsgewicht kan aanpassing nodig zijn bij patiënten met over- of ondergewicht.

De volgende doseringsschema's zijn bedoeld als richtlijn.

SUBSTITUTIETHERAPIE

Substitutie therapie moet worden aangevangen en bewaakt onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van de behandeling van immunodeficiëntie.

Substitutie therapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema moet erop gericht zijn om een IgG-dalspiegel (gemeten voorafgaand aan het volgende infuus) van ten minste 6 g/liter te bereiken, of binnen het normale referentiebereik voor de betreffende leeftijd in de populatie. Drie tot 6 maanden na het begin van de behandeling zal er evenwicht bereikt zijn (steady-state IgG-waarden). De aanbevolen aanvangsdosis is 0,4-0,8 g/kg, eenmalig toegediend, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg iedere 3-4 weken.

De dosering die nodig is om een IgG-dalspiegel van 6 g/liter te bereiken varieert van 0,2-0,8 g/kg/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van 3 tot 4 weken.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in relatie met de incidentie van infecties. Om het aantal bacteriële infecties te verlagen kan het noodzakelijk zijn om de dosering te verhogen en te richten op hogere dalspiegels.

Secundaire immunodeficiënties (volgens de definitie in rubriek 4.1)

De aanbevolen dosering bedraagt 0,2 tot 0,4 g/kg om de 3 tot 4 weken.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in relatie met de incidentie van infecties. Zo nodig dient de dosis te worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te verkrijgen. Verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt infectievrij blijft.

IMMUNOMODULATIE

Primaire immune trombocytopenie

Er zijn twee alternatieve behandelingschema's:

- 0,8-1 g/kg toegediend op dag 1; eventueel binnen 3 dagen eenmaal te herhalen
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende 2 tot 5 dagen.

In geval van een terugval kan de behandeling worden herhaald.

Syndroom van Guillain Barré

0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen (in geval van verslechtering kan dosering worden herhaald).

Ziekte van Kawasaki

2 g/kg als eenmalige dosis. De patiënten moeten tegelijkertijd behandeld worden met acetylsalicylzuur.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)

Aanvangsdosis: 2 g/kg verdeeld over 2 tot 5 opeenvolgende dagen

Onderhoudsdoses:

1 g/kg verdeeld over 1 tot 2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.

Het effect van de behandeling dient na iedere cyclus te worden beoordeeld; indien er na 6 maanden geen effect te zien is, dient de behandeling te worden gestaakt.

Indien de behandeling effectief is, dient de langetermijnbehandeling naar inzicht van de arts plaats te vinden, afhankelijk van de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsbehandeling. De dosering en intervallen moeten mogelijk worden aangepast aan de hand van het individuele beloop van de ziekte.

Multifocale motore neuropathie (MMN)

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

Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 tot 4 weken of 2 g/kg om de 4 tot 8 weken.

Het effect van de behandeling dient na iedere cyclus te worden beoordeeld; indien er na 6 maanden geen effect te zien is, dient de behandeling te worden gestaakt.

Indien de behandeling effectief is, dient de langetermijnbehandeling naar inzicht van de arts plaats te vinden, afhankelijk van de respons van de patiënt en de respons op de onderhoudsbehandeling. De dosering en intervallen moeten mogelijk worden aangepast afhankelijk van het individuele beloop van de ziekte.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Toedieningsfrequentie
<i>SUBSTITUTIETHERAPIE</i>		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	aanvangsdosis: 0,4 - 0,8 g/kg onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	om de 3 - 4 weken
secundaire immunodeficiënties (volgens de definitie in rubriek 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	om de 3 - 4 weken
<i>IMMUNOMODULATIE</i>		
Primaire immune trombocytopenie	0,8 - 1,0 g/kg of 0,4 g/kg/dag	op dag 1, eventueel eenmaal te herhalen binnen 3 dagen gedurende 2 - 5 dagen
Syndroom van Guillain Barré	0,4 g/kg/dag	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg	in 1 dosis in combinatie met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	aanvangsdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg	in meerdere doses verdeeld over 2 - 5 dagen om de 3 weken verdeeld over 1 - 2 dagen
Multifocale motore neuropathie (MMN)	aanvangsdosis: 2 g/kg onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	verdeeld over 2-5 opeenvolgende dagen om de 2-4 weken of om de 4-8 weken verdeeld over 2-5 dagen

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die van volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie per lichaamsgewicht wordt vermeld en wordt aangepast aan het klinisch resultaat van de hierboven vermelde aandoeningen.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen aanwijzingen dat een dosisaanpassing nodig is.

Verminderde nierfunctie

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

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humaan normaal immunoglobuline moet worden toegediend per intraveneus infuus met een beginsnelheid van 0,5 ml/kg/uur gedurende 20 minuten. Bij een goede tolerantie kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden opgevoerd tot 1,0 ml/kg/uur gedurende 20 minuten; daarna kan de snelheid verhoogd worden tot maximaal 3,0 ml/kg/uur bij patiënten die het middel voor de eerste maal gebruiken. Bij volwassen patiënten die regelmatig Nanogam krijgen en dit goed verdragen, kan bij herhalingsinfusies begonnen worden met de laatste goed verdragen infusiesnelheid of lager. Bij goede tolerantie kan de toedieningssnelheid bij patiënten die regelmatig Nanogam krijgen geleidelijk verhoogd worden met 1,0 ml/kg/uur elke 20 min tot maximaal 7,0 ml/kg/uur. Zie rubriek 4.4. In geval van een bijwerking moet de toedieningssnelheid worden verlaagd of het infuus worden gestopt.

Voor de toediening van grote hoeveelheden Nanogam kan één enkele ethylvinylacetaatzak gebruikt worden. Zie rubriek 6.6.

Vloeistofbalans, bloedglucose en serum-elektrolyten moeten wellicht worden gecontroleerd voor en tijdens toediening (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulinen) of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 6.1). De hulpstof glucose is geproduceerd uit mais.

Patiënten met selectieve IgA-deficiëntie die antistoffen tegen IgA hebben ontwikkeld, aangezien toediening van een IgA-bevattend product kan leiden tot een anafylactische reactie.

De oplossing is gecontra-indiceerd bij niet-gecompenseerde diabetes, andere bekende glucose-intoleranties (zoals bij metabole stress), hyperosmolair coma, hyperglykemie en hyperlactatemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel bevat 50 mg glucose per ml als hulpstof. Hiermee moet rekening worden gehouden in geval van latente diabetes (waarbij zich voorbijgaande glycosurie kan voordoen), diabetes of bij patiënten met een suikerarm dieet. Voor acuut nierfalen, zie hieronder.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.

Voorzorgen bij gebruik

Complicaties kunnen vaak vermeden worden door te verzekeren dat patiënten:

- niet overgevoelig zijn voor humaan normaal immunoglobuline door het product in het begin langzaam toe te dienen (0,01 mg/kg/min)

- nauwlettend gecontroleerd worden op symptomen gedurende de hele infusieperiode. In het bijzonder patiënten die niet eerder behandeld zijn met humaan normaal immunoglobuline, patiënten die overgegaan zijn van een ander IVIg-product of bij wie het vorige infuus lange tijd geleden is toegediend, moeten tijdens het eerste infuus tot een uur daarna in het ziekenhuis worden gecontroleerd op symptomen van bijwerkingen. Alle andere patiënten moeten tot tenminste 20 minuten na het infuus onder observatie worden gehouden.

Bij alle patiënten die IVIg toegediend krijgen, moet gezorgd worden voor:

- voldoende hydratatie vóór het begin van het IVIg-infuus
- controle van de urineproductie
- controle van het serumcreatinine
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

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

Reactie op het infuus

Bepaalde bijwerkingen (bijvoorbeeld hoofdpijn, opvliegers, koude rillingen, myalgie, piepende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, nausea en hypotensie) kunnen verband houden met de infusiesnelheid. De infusiesnelheid die wordt aanbevolen in rubriek 4.2 moet zorgvuldig worden aangehouden. De patiënten moeten gedurende de gehele toedieningsduur zorgvuldig worden geobserveerd en gecontroleerd.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen:

- bij patiënten die voor het eerst behandeld worden met humaan normaal immunoglobuline of, in zeldzame gevallen, als overgegaan wordt op een ander product, of wanneer er een lange periode is verstreken sinds de vorige infusie bij patiënten met een onbehandelde infectie of onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties voor de werkzame stof (humane immunoglobulinen) of een van de hulpstoffen (bijv. glucose) zijn zeldzaam.

Een anafylactische reactie kan optreden bij patiënten

- met ondetecteerbaar IgA met anti-IgA-antistoffen
- die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen.

In geval van shock dient de standaardbehandeling voor shock te worden gegeven.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen voor een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische voorvallen zoals myocardinfarct, CVA (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze trombosen; dit wordt vermoedelijk veroorzaakt door een relatieve toename van de viscositeit van het bloed door de hoge influx van immunoglobuline bij patiënten met verhoogd risico. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en toedienen van IVIg aan patiënten met overgewicht en patiënten met pre-existente risicofactoren voor trombotische aandoeningen (zoals hoge leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vasculaire of trombotische aandoeningen, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten die langdurig geïmmobiliseerd worden, sterk hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten waarbij de viscositeit van het bloed verhoogd is.

Bij patiënten met een verhoogde kans op trombo-embolische bijwerkingen moeten IVIg-producten worden toegediend in een zo laag mogelijke dosering en met een zo laag mogelijke infusiesnelheid.

Acuut nierfalen

Er zijn gevallen gerapporteerd van acuut nierfalen bij patiënten die werden behandeld met IVIg. In de meeste van deze gevallen konden risicofactoren worden geïdentificeerd zoals pre-existente

nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, nevenbehandeling met nefrotxische geneesmiddelen of een leeftijd boven 65 jaar.

Nierparameters dienen beoordeeld te worden vóór het begin van het IVIg-infuus, met name bij patiënten bij wie naar het oordeel van de artsen mogelijk een verhoogd risico bestaat op het ontwikkelen van acuut nierfalen, en daarna met passende tussenpozen. Bij patiënten met een verhoogde kans op acuut nierfalen moeten de IVIg-producten worden toegediend in een zo laag mogelijke dosering en met een zo laag mogelijke infusiesnelheid. In geval van nierinsufficiëntie moet stopzetting van de IVIg-behandeling worden overwogen.

Hoewel renale disfunctie en acute nierinsufficiëntie voorkomen bij veel geregistreerde IVIg-producten die diverse hulpstoffen bevatten zoals sucrose, glucose en maltose, treden deze naar verhouding veel vaker op bij IVIg-producten die sucrose als stabilisator bevatten. Bij risicopatiënten kan men het gebruik van IVIg-producten zonder deze hulpstoffen overwegen. Nanogam bevat glucose (zie hulpstoffen hierboven). Nanogam bevat geen sucrose of maltose.

Hyponatriëmie

Afhankelijk van de onderliggende aandoening van de patiënt en diens vermogen om glucose te metaboliseren kan intraveneuze toediening van glucose verstoring van de elektrolytenbalans, met name hypo- of hyperosmotische hyponatriëmie, veroorzaken.

Patiënten met niet-osmotische afgifte van vasopressine (bijvoorbeeld bij acute ziekte, pijn, postoperatieve stress, infecties, brandwonden en ziekten van het centrale zenuwstelsel), patiënten met hart-, lever- of nierziekten en patiënten blootgesteld aan vasopressine-agonisten en andere geneesmiddelen die het serumnatriumgehalte kunnen verlagen (zie rubriek 4.5) lopen een specifiek risico op acute hyponatriëmie.

Acute hyponatriëmie kan leiden tot acuut hersenoedeem en levensbedreigend, mogelijk irreversibel, hersenletsel.

Kinderen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en patiënten met een verminderde hersenwerking (bijvoorbeeld meningitis, intracraniele bloeding en hersenschudding) lopen een specifiek risico op levensbedreigende hersenzwelling veroorzaakt door acute hyponatriëmie. Snelle correctie van hypo-osmotische hyponatriëmie is mogelijk gevaarlijk (risico op ernstige neurologische complicaties).

Hyperglykemie

Toediening van glucosebevattende oplossingen kan hyperglykemie en/of hyperosmolair syndroom veroorzaken. Houdt rekening met de volgende aspecten:

- Indien hyperglykemie ontstaat, pas de infusiesnelheid aan en/of dien insuline toe
- Indien nodig, verstrek parenterale supplementen met kalium

Intraveneuze oplossingen met 5% glucose dienen met extra voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met verminderde glucose-tolerantie (zoals bij diabetes mellitus, nierfalen, of in aanwezigheid van sepsis, trauma of shock), ernstige ondervoeding, thiamine tekort bijvoorbeeld bij patiënten met chronisch alcoholisme (risico op ernstige melkzuuracidose als gevolg van verminderde oxidatieve metabolisatie van pyruvaat), en ischemisch CVA of ernstig traumatisch hersenletsel.

Pediatrische glykemie-gerelateerde problemen

Pasgeborenen – in het bijzonder prematuur geboren baby's en baby's met een laag geboortegewicht – hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypo- of hyperglykemie. Zij moeten daarom nauwlettend worden gevolgd tijdens behandeling met een glucose bevattende intraveneuze oplossing om te zorgen voor adequate glykemische controle (controle van de bloedglucoseconcentratie) om mogelijke bijwerkingen op de lange termijn te vermijden.

Aseptisch meningitissyndroom (AMS)

Er zijn gevallen van aseptisch meningitissyndroom gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met IVIg. Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na IVIg-behandeling.

Onderzoeken van cerebrospinaal vocht is vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, overwegend uit de granulocyttaire reeks, en verhoogde eiwitgehalten tot enkele honderden mg/dl.

AMS kan zich vaker voordoen in combinatie met behandeling met hoge doses (2 g/kg) IVIg.

Bij patiënten die dergelijke tekenen en symptomen vertonen, dient een grondig neurologisch onderzoek te worden uitgevoerd, inclusief liquoronderzoek, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten.

Stopzetting van de IVIg-behandeling leidde binnen enkele dagen tot remissie van AMS zonder sequelae.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen dienen als hemolysinen en die *in vivo* een coating van rode bloedcellen met immunoglobuline kunnen induceren; dit veroorzaakt een positieve directe antiglobulinereactie (Coombstest) en in zeldzame gevallen hemolyse. Hemolytische anemie kan zich na IVIg-behandeling ontwikkelen als gevolg van verhoogde sequestratie van rode bloedcellen (RBC). IVIg-ontvangers moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse. (Zie rubriek 4.8.)

Neutropenie/Leukopenie

Een tijdelijke afname van het aantal neutrofielen en/of episoden van neutropenie, die soms ernstig waren, zijn gemeld na behandeling met IVIg. Dit doet zich doorgaans voor in de eerste uren of dagen na toediening van IVIg en verdwijnt spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI)

Bij patiënten die IVIg krijgen zijn er een aantal meldingen geweest van acuut niet-cardiogeen longoedeem (transfusiegerelateerde acute longbeschadiging, TRALI). TRALI wordt gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. Symptomen van TRALI ontstaan doorgaans tijdens of in de eerste 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1-2 uur. IVIg-ontvangers moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen in de longen en in geval van dergelijke bijwerkingen moet het infuus onmiddellijk worden gestopt. TRALI is een potentieel levensbedreigende aandoening waarvoor onmiddellijke behandeling op een intensive care-afdeling vereist is.

Verstoring van serologisch onderzoek

Na toediening van immunoglobuline kan de voorbijgaande verhoging van de diverse passief overgebrachte antistoffen aanleiding geven tot vals-positieve uitkomsten van serologisch onderzoek.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocytenantigenen, bijv. A, B en D kan verstoring veroorzaken van bepaalde serologische onderzoeken naar antistoffen tegen rode cellen, bijvoorbeeld de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombstest).

Overdraagbare agentia

De standaardmaatregelen voor preventie van infecties door het gebruik van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen bestaan onder andere uit de selectie van donoren, de screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers voor infecties en uit effectieve productiemethoden op het gebied van inactivering en/of verwijdering van virussen. Bij toediening van geneesmiddelen die uit menselijk bloed of plasma bereid zijn, kan desondanks de mogelijke overdracht van infectieuze agentia niet volledig uitgesloten worden. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

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

Geruststellend is de klinische ervaring dat er met immunoglobulinen geen overdracht plaatsvindt van het hepatitis A-virus of het parvovirus B19-virus. Ook wordt aangenomen dat het gehalte aan antistoffen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt dringend aanbevolen om de naam en het partijnummer van het product te noteren bij iedere toediening van Nanogam om een koppeling tot stand te brengen tussen de patiënt en de partij van het product.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins met levend verzwakt virus

Toediening van immunoglobuline kan leiden tot vermindering van de werkzaamheid van levend verzwakt virus zoals mazelen, rode hond, bof en waterpokken gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden. Na toediening van dit geneesmiddel moet een tijdsinterval van 3 maanden in acht genomen worden voordat de patiënt met levende verzwakte virussen gevaccineerd kan worden. Bij mazelen kan de verzwakte werkzaamheid tot 1 jaar aanhouden. Daarom moet bij patiënten vóór een mazelenvaccinatie de antilichaamstatus worden gecontroleerd.

Geneesmiddelen die het risico op hyponatriëmie kunnen verhogen

Geneesmiddelen die het serumnatriumgehalte kunnen verlagen, kunnen het risico verhogen op het ontstaan van hyponatriëmie na incorrect uitgebalanceerde behandeling met i.v.-vloeistoffen wat betreft vloeistofvolume en natriumgehalte (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8).

Dit betreft geneesmiddelen die het effect van vasopressine versterken, zoals chloorpropamide, clofibraat, carbamazepine, vincristine, selectieve serotonineheropnameremmers, 3,4-methyleendioxy-N-methamphetamine, ifosfamide, antipsychotica, narcotica, NSAID's, cyclofosfamide, desmopressine, oxytocine, vasopressine en terlipressine. Andere geneesmiddelen die het risico op hyponatriëmie verhogen zijn onder meer diuretica in het algemeen en anti-epileptica zoals oxcarbazepine.

Lisdiuretica

Vermijd gelijktijdig gebruik van lisdiuretica

Pediatrische patiënten

De aangegeven interacties gelden zowel voor volwassenen als voor kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de menselijke zwangerschap is niet in gecontroleerd klinisch onderzoek vastgesteld; daarom mag het alleen met voorzichtigheid gebruikt worden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Er is bewezen dat IVIg-producten de placenta passeren, in toenemende mate gedurende het derde trimester. Uit klinische ervaring met immunoglobuline blijkt dat er geen schadelijke effecten verwacht worden op het verloop van de zwangerschap, bij de foetus en bij de neonat.

Wanneer Nanogam wordt toegediend bij zwangere vrouwen gedurende de bevalling, met name indien het wordt toegediend in combinatie met oxytocine, kan er een verhoogd risico op hyponatriëmie zijn (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Borstvoeding

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

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

Nanogam heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan worden beperkt door enkele bijwerkingen die gepaard kunnen gaan met Nanogam. Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen ervaren, moeten wachten totdat deze verdwenen zijn voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door humane normale immunoglobulinen (in volgorde van afnemende frequentie) zijn onder andere (zie ook rubriek 4.4):

- koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matig ernstige lage rugpijn
- reversibele hemolytische reacties, met name bij patiënten met bloedgroep A, B of AB en (zelden) hemolytische anemie waarvoor een transfusie nodig is
- (zelden) een plotselinge daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, een anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen verschijnselen van overgevoeligheid gehad heeft.
- (zelden) tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus – frequentie onbekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, CVA, longembolie of diepe veneuze trombose
- gevallen van reversibele aseptische meningitis
- gevallen van verhoging van het serumcreatinine en/of optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI).

Infusie van glucose bevattende intraveneuze vloeistoffen kan hyponatriëmie en hyponatriëmie encefalopathie veroorzaken (zie rubriek 4.4). De frequentie van voorkomen van hyponatriëmie en hyponatriëmie encefalopathie is onbekend.

Klinische onderzoeken

In het onderzoek naar primaire immunodeficiëntie (PID) met Nanogam 50 mg/ml had één patiënt met hypogammaglobulinemie een allergische reactie (uitslag) die vergelijkbaar was met een eerdere allergische reactie die optrad tijdens het gebruik van andere IVIg in het verleden. In totaal werden 84 bijwerkingen gerapporteerd in het PID-onderzoek, waarvan 43 (51,1%) verband hielden met Nanogam 50 mg/ml. Het grootste deel van deze bijwerkingen werd als licht beschouwd.

In het onderzoek naar immuuntrombocytopenische purpura (ITP) werden in totaal 31 bijwerkingen bij 12 patiënten gerapporteerd, waarvan 16 (51,6%) mogelijk verband hielden met Nanogam 50 mg/ml; deze werden door 9 patiënten gemeld. In totaal traden één of meer bijwerkingen die verband hielden met Nanogam, meestal licht tot matig, op bij 10/61 infusies (16%). Bij alle patiënten werd een afname van hemoglobine in combinatie met stabiele leverfuncties en haptoglobinespiegels waargenomen. Deze gevallen werden beschouwd als een verschijnsel dat waarschijnlijk te maken had met hemodilutie en niet veroorzaakt werd door hemolyse als gevolg van infusies met Nanogam.

In het klinische onderzoek dat uitgevoerd werd met Nanogam 100 mg/ml bij PID-patiënten traden tijdens de behandelingsperiode 33 bijwerkingen op bij 16 patiënten (69,6%). Er waren geen bijzondere verschillen in de frequentie en incidentie per systeem/orgaanklasse (SOC) van de bijwerkingen tussen de behandeling met Nanogam 50 mg/ml (periode 1) en met Nanogam 100 mg/ml (perioden 2 tot en met 5). Drie van de 33 bijwerkingen werden door de onderzoeker beoordeeld als mogelijk verband

houdend met Nanogam 100 mg/ml. Bij deze bijwerkingen ging het om drie gevallen van leukopenie ($< 4,0 \cdot 10^9/l$) na infusie met Nanogam 100 mg/ml bij twee patiënten. De gerapporteerde gevallen van leukopenie waren van lichte aard en zonder klinische symptomen.

Tabel met bijwerkingen

De onderstaande tabel is gebaseerd op het MedDRA systeem (Orgaanklasse en Voorkeurstermen). Frequenties zijn beoordeeld in overeenstemming met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elk frequentiebereik worden bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van ernst.

De frequenties van bijwerkingen verkregen uit post-marketing ervaring met Nanogam.

MedDRA- Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie, neutropenie	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreacties*	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Migraine	Soms	Zelden
	Hoofdpijn	Vaak	Soms
	Duizeligheid	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Palpataties, tachycardie	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, hypotensie	Soms	Zelden
Ademhalingsaandoeningen, thoracale aandoeningen en mediastinale aandoeningen	Dyspneu	Soms	Zelden
Gastro-intestinale aandoeningen	Diarree	Soms	Zelden
	Nausea	Vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoeningen (rash, erytheem, urticaria, pruritus, blaren, exfoliatie)	Vaak	Soms
	Hyperhidrose	Soms	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn, nekpijn, myalgie	Vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise (vermoeidheid, koude rillingen, pyrexie, griepachtige ziekte)	Vaak	Soms

* Mogelijke manifestatie bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof en/of hulpstoffen, zie rubriek 4.4.

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot overvulling en hyperviscositeit, vooral bij risicopatiënten zoals ouderen of patiënten met verminderde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4). In het geval van een mogelijke overdosering, moet de behandeling met Nanogam onmiddellijk gestopt worden.

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 voorkomen in de normale bevolking. Het wordt gewoonlijk bereid uit een plasmapool van niet minder dan 1000 donaties. De verdeling van de IgG-subklassen komt sterk overeen met die in natuurlijk menselijk plasma. Adequate dosering van dit geneesmiddel kan abnormaal lage IgG-spiegels op het normale peil brengen.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan substitutietherapie is niet volledig verklaard.

Klinische studies

Er zijn twee prospectieve, niet-gecontroleerde multicenteronderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Nanogam 50 mg/ml. In totaal zijn 42 patiënten in klinische onderzoeken aan het product blootgesteld; zij ontvingen in totaal 888 infusies.

Het onderzoek naar primaire immunodeficiëntie (PID) bestond uit twee delen. Het eerste deel (korte termijnfollow-up/deel A) bestond uit 18 patiënten die zes maanden werden behandeld. De patiënten ontvingen een dosering variërend van 150 tot 400 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 tot 5 weken. Alle 18 patiënten (158 infusies) voltooiden dit deel van het onderzoek. Vervolgens werden de patiënten uitgenodigd om deel te nemen aan deel B, een langetermijnfollow-up naar de werkzaamheid en veiligheid, waarin hetzelfde doseringsschema werd gebruikt totdat Nanogam in de handel mocht worden gebracht (3 jaar na aanvang van deel B). Veertien (14) van de 17 patiënten voltooiden het onderzoek (669 infusies).

Het onderzoek naar immuuntrombocytopenische purpura (ITP) bestond uit 24 patiënten; 8 patiënten ontvingen 1 g/kg gedurende 1 dag, 9 patiënten ontvingen 1g/kg gedurende twee opeenvolgende dagen en 7 patiënten ontvingen 400 mg/kg gedurende 5 opeenvolgende dagen. De patiënten werden 14 dagen lang gevolgd. Drieëntwintig (23) van de 24 patiënten voltooiden het onderzoek volgens het protocol.

Voor Nanogam 100 mg/ml werd één prospectief, niet-gecontroleerd multicenteronderzoek uitgevoerd. Het doel van het onderzoek was het aantonen van bio-equivalentie tussen Nanogam 50 mg/ml en Nanogam 100 mg/ml. Hierbij werden drieëntwintig patiënten met primaire immunodeficiëntiesyndromen, die al gestabiliseerd waren via behandeling met Nanogam 50 mg/ml, behandeld met één infuus met Nanogam 50 mg/ml volgens hun huidige behandeling en vervolgens met vier infusies met Nanogam 100 mg/ml met hetzelfde dosisinterval en dezelfde dosis (in grammen) als hun reguliere behandeling. Het resultaat van dit onderzoek wees uit dat de producten bio-equivalent zijn.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening is humaan normaal immunoglobuline direct en volledig biologisch beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger. Het wordt betrekkelijk snel verdeeld tussen het plasma en de extravasculaire vloeistof. Na ongeveer 3 tot 5 dagen wordt een evenwicht bereikt tussen de intra- en extravasculaire compartimenten.

Humaan normaal immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 31 dagen. Deze halfwaardetijd kan van patiënt tot patiënt verschillen, vooral bij primaire immunodeficiëntie.

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

Het farmacokinetische profiel van Nanogam na infusies is vergelijkbaar bij gebruik van de dosissterkte 50 mg/ml en 100 mg/ml en dezelfde infusiesnelheid (ml/kg/u).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Daarom zijn de gebruikelijke preklinische toxiciteitsstudies bij dieren niet haalbaar wegens overbelasting van de circulatie bij acute toxiciteitstests en inductie van antilichamen bij studies met herhaalde toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucosemonohydraat

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gelijktijdig met, voor of na toediening van bloed door dezelfde infusie apparatuur gegeven worden, noch mag het worden gemengd met andere geneesmiddelen of met andere IVIg-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Om redenen van microbiologische aard moet het product direct na het aanprikken van de rubberstop gebruikt worden. Als het middel niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities na het aanprikken voor verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het geopende product kan doorgaans niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C bewaard worden, tenzij het aanprikken onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidstermijn kan het product 6 maanden worden bewaard bij maximaal 25 °C zonder het opnieuw te koelen. Als het in die periode niet wordt gebruikt, moet het weggegooid worden. De datum waarop het product op kamertemperatuur werd gebracht, moet op de verpakking genoteerd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml (1 g) oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

50 ml (2,5 g) oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

100 ml (5 g) oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

200 ml (10 g) oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

400 ml (20 g) oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

Alle bovenstaande presentaties bevatten 1 flacon per verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor het gebruik moet het product op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht. De oplossing moet helder of licht opalescent zijn en moet kleurloos of lichtgeel zijn. Oplossingen die troebel zijn of een neerslag hebben mogen niet worden gebruikt.

Voor patiënten die grote hoeveelheden Nanogam krijgen, kan de inhoud van een aantal flacons ook worden overgebracht in één enkele ethylvinylacetaatzak (Clintec[®] EVA-zak voor parenterale voeding, Baxter, CE0123). Deze zakken kunnen worden gevuld met Nanogam met minimaal 20% tot maximaal 80% van het totale volume van de zak bij zakken van 500 ml en 1 l. Werk altijd volgens een aseptische techniek. Om redenen van microbiologische aard moet het infuus zo spoedig mogelijk na het overbrengen van Nanogam in de EVA-zak worden gestart, maar niet langer dan 3 uur na het overbrengen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Nederland

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

RVG 31627

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 april 2005
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 oktober 2021