

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Humaan normaal immunoglobuline voor intraveneuze toediening (IVIg)

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OCTAGAM 50 mg/ml, oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg)

1 ml oplossing bevat:

Humaan normaal immunoglobuline	50	mg
waarvan $\geq$ 95 %	humaan	immunoglobuline
IgA	$\leq$ 0,2 mg	G

Onderverdeling van IgG-subklassen:

IgG1	ca.	60	%
IgG2	ca.	32	%
IgG3	ca.	7	%
IgG4	ca. 1 %		

Het maximale IgA-gehalte is 200 microgram/ml.

Een flesje van 50 ml bevat 2,5 g humaan normaal immunoglobuline.

Een flesje van 100 ml bevat 5 g humaan normaal immunoglobuline.

Een flesje van 200 ml bevat 10 g humaan normaal immunoglobuline.

Octagam 50 mg/ml wordt geproduceerd uit plasma van menselijke donors.

Hulpstof(fen) 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.

Hulpstoffen

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing is helder tot licht opalescent en kleurloos tot lichtgeel. De pH-waarde van de oplossing is 5,1 – 6,0, de osmolaliteit is $\geq$ 240 mosmol/kg.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Substitutietherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:
 - Primaire immunodeficiëntiesyndromen met verminderde antilichaamproductie (zie rubriek 4.4)

- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfoïde leukemie, bij wie profylactische antibiotica niet hebben gewerkt
 - Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom in de plateaufase die niet op een pneumokokken immunisatie hebben gereageerd
 - Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT)
 - Recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met congenitale AIDS
- Immunomodulerend effect bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij :
 - Primaire immuutrombocytopenie (ITP) bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of voorafgaand aan een chirurgische ingreep ter correctie van het gehalte aan bloedplaatjes
 - Syndroom van Guillain-Barré
 - Ziekte van Kawasaki
 - Octagam is aangewezen bij:
 - Multifocale motorische neuropathie (MMN)
 - Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De substitutietherapie dient te worden gestart en gecontroleerd onder het toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van immuundeficiëntie.

Dosering

De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Bij substitutietherapie moet de dosering mogelijk voor elke patiënt individueel worden vastgesteld, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische respons.

De volgende doseringsschema's worden bij wijze van indicatie gegeven:

Substitutietherapie bij primaire immuundeficiëntiesyndromen:

De therapie moet gericht zijn op het bereiken van een residuele concentratie IgG (gemeten voor de volgende toediening) van ten minste 5 tot 6 g/l. Na het begin van de behandeling met IgIV wordt een evenwicht bereikt na 3 tot 6 maanden. De aanbevolen startdosis bedraagt éénmaal 0,4 tot 0,8 g/kg, gevolgd door de infusie van ten minste 0,2 g/kg om de 3 tot 4 weken.

De vereiste dosis IgIV om een minimale waarde van 5 tot 6 g/l te bereiken bedraagt 0,2 tot 0,8 g/kg/maand. Na het bereiken van het evenwicht varieert het doseringsinterval van 3 tot 4 weken.

De residuele concentraties IgG moeten worden gemeten en geëvalueerd in functie van de infectiefrequentie. Om de infectiefrequentie te verminderen, kan het nodig zijn de dosering te verhogen om een hogere IgG-dalconcentratie te verkrijgen.

Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfoïde leukemie, bij wie profylactische antibiotica niet hebben gewerkt. Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom in de plateaufase die niet op pneumokokkenimmunisatie hebben gereageerd. Congenitale aids met recidiverende bacteriële infecties:

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

Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT):

De aanbevolen dosering bedraagt 0,2 tot 0,4 g/kg elke 3 tot 4 weken. De IgG-concentratie moet hoger zijn dan 5 g/l.

Primaire immuuntrombocytopenie:

Er zijn twee behandelingsschema's:

- 0,8 tot 1 g/kg toegediend op dag 1: deze dosis kan eventueel één keer binnen 3 dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg dagelijks toegediend gedurende 2 tot 5 dagen. De behandeling kan worden herhaald indien er een terugval optreedt.

Syndroom van Guillain-Barré:

- 0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen. De ervaring bij kinderen is beperkt.

Ziekte van Kawasaki:

- De dosering is 1,6 tot 2,0 g/kg toegediend in verschillende doses gedurende 2 tot 5 dagen, of 2 g/kg als een éénmalige dosis. Patiënten dienen gelijktijdig te worden behandeld met acetylsalicylzuur.

Allogene beenmergtransplantatie (Allo-BMT):

- Een behandeling met humaan normaal immunoglobuline kan worden toegepast als voorbereiding op en na de beenmergtransplantatie. De behandeling moet individueel worden aangepast aan de behandeling van infecties en de preventie van graft-versushostziekte (GVH).
- De initiële dosering bedraagt gewoonlijk 0,5 g/kg/week, te beginnen zeven dagen voor de transplantatie tot drie maanden erna.
- In geval van een blijvende verminderde productie van antilichamen is een dosering van 0,5 g/kg/maand aanbevolen tot de concentratie IgG genormaliseerd is.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

De startdosis bedraagt 2 g/kg, verdeeld over 5 dagen en elke 4 weken herhaald, gedurende maximaal 6 maanden, afhankelijk van de respons aan de behandeling.

De onderhoudsbehandeling bedraagt 0,25 tot 2 g/kg toegediend elke 3 weken tot enkele maanden. Het interval tussen de toedieningen van Octagam en de duur van de onderhoudsbehandeling zullen worden aangepast aan de individuele termijn waarin de symptomen bij de patiënt terugkeren.

Wanneer de behandeling niet aanslaat, moet de behandeling met Octagam worden stopgezet na minimaal 3 maanden en maximaal 6 maanden behandeling.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

De startdosis bedraagt 2 g/kg, verdeeld over 5 dagen en elke 4 weken herhaald, gedurende maximaal 4 maanden, afhankelijk van de respons aan de behandeling.

De onderhoudsbehandeling bedraagt 0,25 tot 2 g/kg toegediend elke 3 weken tot enkele maanden. De dosis, het interval tussen de toedieningen van Octagam en de duur van de onderhoudsbehandeling zullen worden aangepast aan de individuele termijn waarin de symptomen bij de patiënt terugkeren.

Het al dan niet aanslaan van de behandeling moet bij elke kuur worden beoordeeld en de

behandeling moet worden stopgezet als ze na 3 maanden niet is aangeslagen.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosering	Frequentie van injecties
Substitutie therapie bij primaire immunodeficiëntie	- Begin dosis: 0,4 - 0,8 g/kg - Onderhouds-dosis: 0,2 - 0,8 g/kg	elke 3 tot 4 weken om een IgG-dalconcentratie van ten minste 5-6 g/l te bereiken
Substitutie therapie bij secundaire immunodeficiëntie	0,2 - 0,4 g/kg	elke 3 tot 4 weken om een IgG-dalconcentratie van ten minste 5-6 g/l te bereiken
Congenitale AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	elke 3 tot 4 weken
Hypogammaglobulinemie (<4 g/l) bij patiënten na een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie	0,2 - 0,4 g/kg	elke 3 tot 4 weken om een IgG-dalconcentratie boven 5 g/l te bereiken
Immunomodulatie: Primair immuun trombocytopenische purpura	0,8 - 1,0 g/kg of 0,4 g/kg/dag	op dag 1, eventueel eenmaal herhalen binnen 3 dagen gedurende 2 tot 5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/dag	gedurende 5 dagen
Ziekte van Kawasaki	1,6 - 2,0 g/kg of 2,0 g/kg	in doses verdeeld over 2 tot 5 dagen samen met acetylsalicylzuur in één dosis samen met acetylsalicylzuur
Allogene beenmergtransplantatie (Allo-BMT)		
- Behandeling van infecties en de preventie van graft-versus-hostziekte (GVH)	0,5 g/kg	elke week zeven dagen voor de transplantatie tot drie maanden erna
- Blijvende verminderde productie van antilichamen	0,5 g/kg	elke maand tot de IgG-concentratie weer normaal is

Indicatie	Dosering	Frequentie van injecties
Multifocale motorische neuropathie	- start dosis: 2 g/kg verdeeld over 5 dagen - onderhouds-dosis: 0,25 - 2 g/kg	Elke 4 weken gedurende maximaal 6 maanden, in functie van de reactie op de behandeling In een interval van 3 weken tot enkele maanden De dosis, het interval tussen de toedieningen en de duur van de onderhoudsbehandeling zullen worden aangepast aan de individuele termijn waarin de symptomen terugkeren.
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie	-start dosis: 2 g/kg verdeeld over 5 dagen - onderhoudsdosis: 0,25 - 2 g/kg	Elke 4 weken gedurende maximaal 4 maanden, in functie van de reactie op de behandeling In een interval van 3 weken tot enkele maanden De dosis, het interval tussen de toedieningen en de duur van de onderhoudsbehandeling zullen worden aangepast aan de individuele termijn waarin de symptomen terugkeren.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De aanvankelijke intraveneuze infusiesnelheid van humaan normaal immunoglobuline mag niet meer zijn dan 1 ml/kg/uur gedurende 30 minuten. Indien geen ongewenste reacties optreden, mag de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 5 ml/kg/u.

OCTAGAM moet niet worden gefilterd.

Op advies van de voorschrijvende arts, de behandeling van de chronische ziekten die in 4.1. Therapeutische indicaties worden beschreven mogen thuis worden toegediend bij patiënten die gedurende ten minste 6 maanden zonder bijwerkingen met Octagam in een ziekenhuis werden behandeld. De toediening moet gebeuren door een verpleegkundige of een persoon die een specifieke opleiding heeft gekregen door het ziekenhuispersoneel.

4.3 Contra-indicaties

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

Intolerantie voor humane immunoglobulinen, in het bijzonder in heel uitzonderlijke gevallen van een tekort aan immunoglobulinen A (IgA) bij patiënten met antistoffen tegen IgA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het product moet voor gebruik op omgevingstemperatuur of op lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing moet helder of licht opalescent zijn.

Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of een deel ervan neergeslagen is.

Octagam bevat 100 mg maltose per ml oplossing. De aanwezigheid van maltose kan leiden tot een interferentie met bloedglucosetesten en de resultaten vervalsen. Dit kan leiden tot de misplaatste toediening van insuline, wat ernstige hypoglykemie en eventueel de dood tot gevolg kan hebben. Ook kunnen gevallen van echte hypoglykemie onbehandeld blijven, als de hypoglycemische toestand wordt gemaskeerd door vals verhoogde glucosewaarden. Voor acute nierinsufficiëntie, zie hieronder.

Bepaalde ernstige bijwerkingen kunnen gerelateerd worden aan de infusiesnelheid. De aanbevolen infusiesnelheid (zie rubriek 4.2) moet strik worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden gecontroleerd en zorgvuldig geobserveerd op mogelijke symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen zich frequenter voordoen:

- in geval van een hoge infusiesnelheid
- bij hypo- of agammaglobulinemische patiënten, met of zonder IgA-tekort,
- bij patiënten die voor het eerst worden behandeld met humaan normaal immunoglobuline of, in zeldzame gevallen, wanneer van product worden veranderd of wanneer sprake is van een lange tijdsinterval ten opzichte van de vorige infusie. Mogelijke complicaties kunnen worden voorkomen door ervoor te zorgen dat de patiënten:
 - niet overgevoelig zijn voor humaan normaal immunoglobuline door eerst het product langzaam (1 ml/kg/u) in te spuiten ;
 - zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen tijdens de volledige infusieperiode.

Patiënten die voor de eerste keer worden behandeld met humaan normaal immunoglobuline, patiënten die voordien een alternatief IgIV-product in plaats van OCTAGAM toegediend kregen of wanneer er een lange periode ten opzichte van de vorige infusie is verstreken, moeten gedurende de eerste infusie en het eerste uur na de infusie worden geobserveerd om signalen die wijzen op mogelijke bijwerkingen te registreren. Alle andere patiënten dienen gedurende ten minste 20 minuten na toediening te worden bewaakt.

Als een bijwerking optreedt, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de infusie worden gestopt. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking.

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

Bij alle patiënten vereist de toediening van IgIV:

- een adequate hydratatie voor de toediening van IgIV;

- het controleren van de urineopbrengst;
- het controleren van het serum-creatininegehalte;
- het voorkomen van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Overgevoeligheid

Echte allergische reacties komen zelden voor. Deze kunnen optreden bij patiënten met antistoffen tegen IgA.

IgIV is niet geïndiceerd bij patiënten met selectieve IgA-deficiëntie, waarbij de IgA-deficiëntie de enige geobserveerde afwijking is.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulines een plotse daling van de bloeddruk veroorzaken met een anafylactische reactie tot gevolg, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hadden verdragen.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen het IVIg-toediening en tromboembolische incidenten zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose, die bij risicopatiënten waarschijnlijk worden veroorzaakt door een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge instroom van immunoglobuline. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en infusie van IVIg bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met reeds aanwezige risicofactoren voor trombotische incidenten (hoge leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische incidenten, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen).

Bij patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen moeten IVIg-producten met de laagste infusiesnelheid en de laagste dosis die praktisch mogelijk zijn worden toegediend.

Acute nierinsufficiëntie

Gevalen van acute nierinsufficiëntie werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met IVIg. In de meeste gevallen werden risicofactoren geïdentificeerd, zoals een reeds aanwezige nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

In geval van nierinsufficiëntie moet de stopzetting van IVIg worden overwogen. Hoewel deze meldingen over nierdisfunctie en acute nierinsufficiëntie in verband worden gebracht met het gebruik van veel toegelaten IVIg-producten die diverse hulpstoffen bevatten zoals sucrose, glucose en maltose, maken producten met sucrose als stabilisator een onevenredig deel uit van het totale aantal meldingen. Bij risicopatiënten kan het gebruik van IVIg-producten zonder dergelijke hulpstoffen worden overwogen. Octagam bevat maltose. Octagam bevat geen sucrose of glucose.

Bij patiënten met risico op acute nierinsufficiëntie of trombo-embolie, moeten de IVIg-producten worden toegediend met een minimaal infusiesnelheid en een zo laag mogelijke dosering.

OCTAGAM bevat maltose, een disaccharide, afgeleid van mais. Anafylactoïde / anafylactische reacties werden gerapporteerd in verband met de infusie van andere producten die maltose of maiszetmeel bevatten. De patiënten met gekende maisallergieën moeten ofwel het gebruik van OCTAGAM vermijden, ofwel van dichtbij worden opgevolgd om tekenen en symptomen van acute hypergevoeligheid te registreren.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Er zijn meldingen van het optreden van aseptische meningitisyndromen in het kader van IgIV-behandeling. Na het stoppen van de IVIg-behandeling treedt binnen enkele dagen herstel van het

AMS op, zoner gevolgen.

Het syndroom begint gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na het begin van de IgIV-behandeling. De analyse van de cerebrospinale vloeistof is vaak positief met pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, voornamelijk van het granulocytair type, en een verhoogd eiwitgehalte tot enkele honderden mg/dl.

AMS kan vaker optreden in het geval van een behandeling met hoge (2 g/kg) doses IgIV.

Hemolytische anemie

IgIV-producten bevatten antistoffen tegen bloedgroepen die als hemolysinen kunnen fungeren en die *in vivo* 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 een IgIV-behandeling ontwikkelen vanwege een verhoogde sekwestratie van rode bloedcellen. De patiënten die met IgIV worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse (zie rubriek 4.8).

Interferentie met serologische testen

Na de toediening van immunoglobulinen kan de tijdelijke stijging van de verschillende passief overgedragen antistoffen in het bloed van de patiënt tot vals-positieve resultaten in serologische testen leiden.

De passieve overdracht van antistoffen tegen erythrocytaire antigenen zoals A, B of D, kan interfereren met bepaalde serologische testen op allo-antistoffen tegen erythrocyten, zoals de directe antiglobulinetest (bijv. DAT, directe Coombstest).

Overdraagbare stoffen

Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, zijn onder meer selectie van donoren, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor infectie en opname van doeltreffende productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die zijn vervaardigd uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief tegen omhulde virussen zoals HIV, HBV en HCV.

De genomen maatregelen hebben mogelijk een beperkte effectiviteit bij niet-omhulde virussen zoals HAV en het parvovirus B19.

Er bestaat geruststellende klinische ervaring met betrekking tot het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer een patiënt Octagam krijgt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en het partijnummer van het product anderzijds.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Octagam 50 mg/ml

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.

Dit moet in aanmerking worden genomen door patiënten met een natriumbepaard dieet.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke of extra waarschuwingen of voorzorgen voor het gebruik bij pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De infuusslang mag worden gereinigd voor en na de toediening van OCTAGAM met ofwel een normale zoutoplossing of met een wateroplossing met 5 % glucose.

Levende verzwakte virusvaccins

De toediening van immunoglobuline kan gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins tegen mazelen, rode hond, bof en waterpokken verminderen. Na toediening van dit product moet een interval van 3 maanden verstrijken vóór vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins plaatsvindt. Bij mazelen kan deze verminderde doeltreffendheid tot 1 jaar aanhouden. Daarom moet bij patiënten die een mazelenvaccin krijgen de antistoftiter worden gemeten.

Pediatrische patiënten

Er werden geen specifieke of extra interacties waargenomen voor pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Van IVIg-producten is aangetoond dat ze de placenta passeren en dit in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap of bij de foetus of de pasgeborene.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen bijdragen aan de bescherming van pasgeborenen tegen pathogenen die binnendringen via slijmvliezen.

Vruchtbaarheid

De klinische ervaring met immunoglobulinen wijst erop dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op de vruchtbaarheid.

4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Octagam 50 mg/ml heeft geen enkele invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er kunnen soms bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, arteriële hypotensie en matige lage rugpijn optreden.

Bij gebruik van normaal humaan immunoglobuline zijn gevallen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van tijdelijke huidreacties (waaronder cutane lupus erythematosus – frequentie onbekend) waargenomen.

Tabel met bijwerkingen

De frequenties in onderstaande tabel zijn afkomstig van klinische studies die werden uitgevoerd met Octagam. 50 mg/ml (kolommen "vaak" en "soms") en uit de postmarketingervaring met

Octagam 50 mg/ml (kolom "zeer zelden").

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)

Volgens de MedDRA 8.1 -code	vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	zeer zelden ($< 1/10.000$)
Aandoeningen van het bloed en het lymfestelsel			leukopenia; hemolytische anaemia
Aandoeningen van het immuunsysteem	overgevoeligheid		anafylactische shock; anafylactische reactie; anafylactoïde reactie; angioneurotisch oedeem; gezichtsoedeem
Psychiatrische aandoeningen			agitatie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	hoofdpijn		cerebrovasculair accident; aseptische meningitis; migraine; duizeligheid; paresthesie
Hartaandoeningen			myocardiaal infarct; tachycardia; palpitaties; cyanose
Vaataandoeningen			trombose; perifeer circulatoir falen; hypotensie; hypertensie
Aandoeningen van de luchtwegen en de thorax, mediastinale aandoeningen			ademhalingsfalen; longembolie; longoedeem; bronchospasme; dyspnoea; hoest
Gastro-intestinale aandoeningen	misselijkheid		braken; diarree; buikpijn
Aandoeningen van de huid en de subcutane weefsels		eczeem	urticaria; huiduitslag; huiduitslag met erythema; dermatiti; pruritus; alopecia
Musculoskeletale aandoeningen en aandoeningen van het bindweefsel		rugpijn	arthralgie; myalgie
Renale en urinaire aandoeningen			Acute nierinsufficiëntie
Algemene aandoeningen en afwijkingen op de plaats van de toediening	koorts; vermoeidheid; reactie op de plaats van de injectie	koude rillingen; pijn in de borst	opvliegers; blozen; hyperhidrosis; malaise
Onderzoeken			toename van de hepatische enzymen; bloedsuiker onjuist positief

In heel zeldzame gevallen kan OCTAGAM een plotse daling van de bloeddruk veroorzaken en in geïsoleerde gevallen een anafylactische shock, zelfs als bij eerdere toediening aan de patiënt geen overgevoeligheid is waargenomen.

Gevallen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van cutane reacties van

voorbijgaande aard zijn waargenomen met humaan normaal immunoglobuline. Zeldzame gevallen van hemolytische reacties zijn waargenomen bij sommige patiënten, met name bij patiënten met bloedgroepen A, B en AB. In zeldzame gevallen kan zich hemolytische anemie waarvoor een transfusie nodig is, ontwikkelen na de toediening van hoge doses IgIV (zie rubriek 4.4).

Verhoging van het serumcreatinineniveau en/of acute nierinsufficiëntie is waargenomen.

Heel zeldzaam: trombo-embolische reacties zoals een myocardinfarct, een beroerte, longembolie, diep-veneuze trombose.

Heel zeldzame gevallen van voorbijgaande pijn aan de onderste ledematen zijn waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Voor de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Bij 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 de verlaging van de infusiesnelheid of de tijdelijke stopzetting van het infuus. Wat het soort bijwerking betreft, werden ze allemaal reeds erkend voor IgIVpreparaten. 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 nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vloeistofoverbelasting en hyperviscositeit, vooral bij bejaarden en bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De gevolgen van overdosering zijn van toepassing op volwassen en pediatrische patiënten.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: immuunsera en immunoglobulinen : humane normale immunoglobulinen, voor intraveneuze toediening

ATC-code: J06B A02

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

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale

populatie.

Het wordt bereid uit plasmapools afkomstig van meer dan 3.500 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 de substitutietherapie is niet geheel opgehelderd, maar omvat immunomodulerende effecten.

Pediatrische patiënten

Er werd een prospectief, open, fase III-studie uitgevoerd met Octagam 5 % bij 17 kinderen/adolescenten (gemiddelde leeftijd 14,0 jaar, marge 10,5 tot 16,8 jaar) die lijden aan primaire immunodeficiëntieaandoeningen. 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, die bij de normale populatie werden waargenomen. Geen enkele infectie die leidde tot een ziekenhuisopname werd waargenomen. Er moet eveneens worden vermeld dat het aantal infectieuze aanvallen lager was wanneer de IgG-plasmaconcentraties rond 6 g/l werden gehouden dan rond 4 g/l.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Humaan normaal immunoglobuline is onmiddellijk en volledige beschikbaar in het bloed van de patiënt na intraveneuze toediening. Het verdeelt zich relatief snel tussen de extravasculaire en intravasculaire compartimenten. Het evenwicht tussen deze twee compartimenten wordt na ongeveer 3 tot 5 dagen bereikt.

Humaan normaal immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 35 ± 10 dagen. Deze halfwaardetijd kan variëren van patiënt tot patiënt, in het bijzonder in het geval van primaire immunodeficiëntie.

Het IgG en de IgG-complexen worden afgebroken door de cellen van het reticuloendotheliale systeem.

Pediatrische patiënten

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

Tijdens de behandelingsperiode bedroeg de $C_{\max}$ in steady state $11,1 \pm 1,9$ g/l; de gemiddelde minimale waarde bedroeg $6,2 \pm 1,8$ g/l. De terminale halfwaardetijd van het totale IgG bedroeg 36 ± 11 dagen, met een gemiddelde van 34 dagen. Het volume van verdeling van het totale IgG bedroeg $3,7 \pm 1,4$ l en de totale lichaamsklaring bedroeg $0,07 \pm 0,02$ l/dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam. Het onderzoek van de toxiciteit na eenmalige toediening bij dieren is niet relevant, aangezien verhoogde doses leiden tot een overbelasting. Studies van de toxiciteit na herhaalde toediening en op de embryo-foetale ontwikkeling zijn niet realiseerbaar. De effecten van het preparaat op het immuunsysteem van een pasgeborene werden niet onderzocht.

TNBP en Octoxynol (Triton X-100) zijn respectievelijk het solvent en het detergent die worden gebruikt in het proces van virale inactivatie. De maximale hoeveelheden in het eindproduct zijn ≤ 1 µg/ml TNBP en ≤ 5 µg/ml Octoxynol (Triton X-100). In de doses waarin Octagam wordt

toegediend werd geen enkel effect van acute of chronische toxiciteit, teratogeniciteit en embryotoxiciteit vastgesteld in onderzoeken bij dieren.

Gezien de klinische ervaring geen indicaties levert voor carcinogene of mutagene effecten als gevolg van immunoglobulinen, werden experimentele studies, meer bepaald op heterologe soorten, als niet noodzakelijk beschouwd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltose

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen compatibiliteitsonderzoeken beschikbaar zijn, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Het geneesmiddel moet worden bewaard en vervoerd beneden 25°C.

Het flesje in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt na de vervaldatum.

6.5 Aard en inhoud van de buitenverpakking

<i>Verpakking</i>	<i>Inhoud</i>	<i>Recipiënt</i>
Octagam 2,5 g	50 ml	Flesje van 50 ml
Octagam 5 g	100 ml	Flesje van 100 ml
Octagam 10 g	200 ml	Flesje van 250 ml

Het flesje is gemaakt van glas, type II, Ph. Eur. Het is afgesloten met een dop broombutylrubber.

De materialen die gebruikt worden voor de verpakking van OCTAGAM bevatten geen latex.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het product moet voor gebruik op omgevingstemperatuur of op lichaamstemperatuur worden gebracht.

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

Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of een deel ervan is neergeslagen.

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

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

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

Octapharma Benelux S.A./N.V.
Lenniksebaan 451
1070 Brussel België

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

BE180424 (50 ml)
BE180415 (100 ml)
BE180406 (200 ml)

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

Datum van de eerste vergunning: 31/01/1997

Datum van de laatste hernieuwing: 19/06/2009

**10 DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST/GOEDKEURING VAN
DE TEKST**

Datum van de herziening: 04/2025

Goedkeuringsdatum: 05/2025