

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nanogam 50 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg)

1 mg bevat 50 mg humaan normaal immunoglobuline (zuiverheid van minstens 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	54-70%
IgG ₂	29-45%
IgG ₃	1-4%
IgG ₄	0-0,5%

Het maximale IgA-gehalte is 6 microgram/ml.

Vervaardigd uit het plasma van humane donoren.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing is helder of licht opalescent, kleurloos of lichtgeel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie bij wie profylactische antibiotica niet zijn aangeslagen.
- Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom die in de plateaufase verkeren en die niet reageren op vaccinatie tegen pneumokokken.
- Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).
- Congenitale AIDS met recidiverende bacteriële infecties.

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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

SUBSTITUTIETHERAPIE

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

Bij substitutietherapie moet de dosering mogelijkerwijs voor iedere patiënt geïndividualiseerd worden op geleide van de farmacokinetische en klinische respons. De volgende doseringsschema's zijn bedoeld als richtlijn.

Substitutietherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema moet erop gericht zijn om een IgG-dalspiegel (gemeten voorafgaand aan het volgende infuus) van ten minste 5 tot 6 g/liter te bereiken. Drie (3) tot 6 maanden na het begin van de behandeling zal er evenwicht bereikt zijn. 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 dalspiegel van 5-6 g/liter te bereiken varieert van 0.2-0.8 g/kg/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van 3-4 weken. De dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in verhouding tot de incidentie van infectie. Om het aantal infecties te verlagen kan het noodzakelijk zijn om de dosering te verhogen en te richten op hogere dalspiegels.

Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie, bij wie profylactische antibiotica niet zijn aangeslagen; hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom die in de plateau fase verkeren en die niet reageren op vaccinatie tegen pneumokokken; congenitale AIDS met recidiverende bacteriële infecties

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

Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hemopoëtische stamceltransplantatie

De aanbevolen dosis bedraagt 0,2-0,4 g/kg om de 3 tot 4 weken. De dalspiegels moeten op minimaal 5 g/l worden gehandhaafd.

IMMUNOMODULATIE

Primaire immune trombocytopenie

Er zijn twee alternatieve behandelingschema's:

- 0,8-1,0 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

Ziekte van Kawasaki

1,6 tot 2,0 g/kg in aparte doses gedurende 2 tot 5 dagen of een eenmalige dosis van 2,0 g/kg. De patiënten moeten tegelijkertijd behandeld worden met acetylsalicylzuur.

De aanbevolen doseringen zijn samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Toedieningsfrequentie
<i>SUBSTITUTIETHERAPIE</i>		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen met beperkte productie van antilichamen	- aanvangsdosis: 0,4 – 0,8 g/kg - daarna: 0,2 – 0,8 g/kg	om de 3-4 weken om een IgG-dalspiegel van tenminste 5-6 g/liter te bereiken
Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met chronische lymfatische leukemie, bij wie profylactische antibiotica niet zijn aangeslagen	0,2 – 0,4 g/kg	om de 3-4 weken om een IgG-dalspiegel van tenminste 5-6 g/liter te bereiken
Hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties bij patiënten met multipel myeloom die in de plateau fase verkeren en die niet reageren op vaccinatie tegen pneumokokken	0,2 – 0,4 g/kg	om de 3-4 weken om een IgG-dalspiegel van tenminste 5-6 g/liter te bereiken
Hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)	0,2 – 0,4 g/kg	om de 3-4 weken om een IgG-dalspiegel hoger dan 5 g/liter te bereiken
Congenitale AIDS met recidiverende bacteriële infecties	0,2-0,4 g/kg	om de 3 – 4 weken
<i>IMMUNOMODULATIE</i>		
Primaire immune trombocytopenie (ITP), bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen of ter correctie van het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan chirurgische ingrepen.	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	1,6 – 2,0 g/kg of 2,0 g/kg	in een aantal doses gedurende 2 - 5 dagen, in combinatie met acetylsalicylzuur in 1 dosis, in combinatie met acetylsalicylzuur

Pediatrische populatie

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.

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 (zie rubriek 4.4) 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 de infusiesnelheid verhoogd worden tot maximaal 7,0 ml/kg/uur.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 4.4).
Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, vooral bij patiënten met antistoffen tegen IgA.

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.

Bepaalde ernstige bijwerkingen 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 geobserveerd en gecontroleerd worden.

Bepaalde bijwerkingen kunnen vaker voorkomen:

- bij hoge infusiesnelheid
- bij patiënten die voor het eerst behandeld worden met humaan normaal immunoglobuline of, in zeldzame gevallen, als overgegaan wordt op een ander product of als het vorige infuus lange tijd geleden is.

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 worden gecontroleerd op symptomen van bijwerkingen. Alle andere patiënten moeten tot tenminste 20 minuten na het infuus onder observatie worden gehouden.

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

In geval van shock moet de standaardbehandeling voor shock worden toegepast.

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 de creatininespiegels in het serum
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam. Zij kunnen optreden bij patiënten met anti-IgA-antilichamen.

IVIg wordt niet geïndiceerd bij patiënten met selectieve IgA-deficiëntie bij wie de IgA-deficiëntie de enige afwijking van belang is.

Humaan normaal immunoglobuline leidt in zeldzame gevallen tot een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen.

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 trombotische 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 nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven 65 jaar.

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.

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.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Er zijn gevallen van aseptisch meningitisyndroom gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met IVIg. Stopzetting van de IVIg-behandeling leidde binnen enkele dagen tot remissie van AMS zonder sequelae. 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.

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.)

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 HIV, HBV en HCV en voor de niet-omhulde virussen 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.

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 na het derde trimester. Uit klinische ervaring met immunoglobuline blijkt dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn op het verloop van de zwangerschap, bij de foetus en bij de neonaat.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden in de moedermelk uitgescheiden en kunnen bijdragen aan de bescherming van de neonat tegen pathogenen met een mucosale toegangspoort.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om 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 als koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matig ernstige lage rugpijn kunnen zich incidenteel voordoen.

In zeldzame gevallen kunnen humane normale immunoglobulinen leiden tot 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.

Gevalen van reversibele aseptische meningitis en zeldzame gevallen van voorbijgaande cutane reacties zijn waargenomen bij humaan normaal immunoglobuline. Reversibele hemolytische reacties zijn waargenomen bij patiënten, met name patiënten met bloedgroepen A, B en AB. In zeldzame gevallen kan zich hemolytische anemie waarvoor een transfusie nodig is, ontwikkelen na behandeling met hoge doses IVIg (zie ook Rubriek 4.4).

Ook verhoging van de creatininespiegel in het serum en/of acuut nierfalen zijn waargenomen.

Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, CVA, longembolie of diepe veneuze trombose.

Klinische onderzoeken

Er zijn twee prospectieve, niet-gecontroleerde multicenteronderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Nanogam. 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 2-5 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). Drie (3) patiënten werden teruggetrokken om andere redenen dan bijwerkingen. Een hypogammaglobulinemiepatiënt ervoer een allergische reactie (exantheem) die leek op een eerdere allergische reactie die zich voordeed tijdens gebruik van IVIg in het verleden. In totaal werden er 84 bijwerkingen gerapporteerd in het PID-onderzoek, waarvan er 43 (51,1%) geneesmiddelgerelateerd waren (39/158 infusies). De meeste bijwerkingen werden als mild beschouwd.

Het onderzoek naar idiopathische trombocytopenie 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 12 patiënten werden in totaal 31 bijwerkingen gerapporteerd, waarvan er 16 (51,6%) mogelijk verband hielden met het product en door 9 patiënten werden gemeld. In totaal deden zich een of meer aan Nanogam gerelateerde bijwerkingen voor in 10/61 infusies (16%), waarvan de meeste mild tot matig waren.

In alle patiënten is een daling in hemoglobine waargenomen, terwijl de lever- en hemoglobinegehalten stabiel waren. De daling in hemoglobine is waarschijnlijk een verschijnsel van hemodilutie en wordt niet veroorzaakt door hemolyse als gevolg van Nanogaminfusies.

De bijwerkingen die in de klinische onderzoeken onder patiënten werden gerapporteerd, staan in onderstaande tabel samengevat en gecategoriseerd volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. 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 ($< 1/10.000$)

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

MedDRA (versie 12) Systeem/Orgaanklasse	Voorkeursterm MedDRA	Frequentie bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Vaak
	Rillingen	Vaak
	Vermoeidheid	Soms
	Zweten	Soms
	Griepachtige symptomen	Soms
Onderzoeken	Verhoogde lichaamstemperatuur	Vaak
Spierskeletstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Soms
	Nekpijn	Soms
	Myalgie	Soms
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Soms
	Misselijkheid*	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem*	Soms

* Gerapporteerd enkel geval in klinische onderzoeken

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

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot overvulling en hyperviscositeit, vooral bij risicopatiënten zoals ouderen of patiënten met verminderde hart- of nierfunctie.

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, maar berust onder andere op immunomodulerende effecten.

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 - 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 reticuloendotheliale systeem.

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

Als gevolg van het ontbreken van compatibiliteitsonderzoeken, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

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 bij 2°C - 8°C (in de koelkast). Niet invriezen. Bewaar de flacon in de kartonnen buitenverpakking 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 oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.
50 ml oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.
100 ml oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.
200 ml oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.
400 ml oplossing per flacon (glas type II) met een stop (broombutyl) en verzegeld.

Alle bovenstaande (5) presentaties bevatten 1 flacon per verpakking.
Het is mogelijk dat niet alle presentaties 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 een ethylvinylacetaatzak (Clintec® EVA-zak voor parenterale voeding, Baxter, CE0123). Een dergelijke zak kan maximaal 800 ml Nanogam bevatten. 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.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen moeten vernietigd worden overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanquin Plasma Products B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Nederland
Tel: +31 20 512 3355

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

31627

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/ VERLENING VAN DE VERGUNNING

22-03-2004 / 22-03-2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 13 januari 2016