

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVlg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 50 mg (Reinheit von mindestens 97 % IgG)

Jede Flasche mit 10 ml enthält: 0,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 50 ml enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 100 ml enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 200 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 400 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

- IgG₁ 66,6 %
- IgG₂ 28,5 %
- IgG₃ 2,7 %
- IgG₄ 2,2 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 50 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus menschlichem Spenderplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml enthält 50 mg D-Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

Flebogamma DIF ist isotonisch, mit einer Osmolalität von 240 bis 370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) bei:

- Primären Immundefizienzkrankheiten mit eingeschränkter Antikörperproduktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die nicht auf die prophylaktische Gabe von Antibiotika angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten in der Plateauphase des multiplen Myeloms, die nicht auf Pneumokokken-Immunsierung angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).

- Kongenitalem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) bei:

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Immundefekten verfügt.

Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei einer Substitutionsbehandlung kann eine individuelle Dosierung für jeden Patienten in Abhängigkeit von der pharmakokinetischen und klinischen Reaktion notwendig sein. Folgende Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzkrankheiten

Bei der Dosierung sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 5 bis 6 g/l angestrebt werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden 3 bis 6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht einzustellen. Die empfohlene einmal zu verabreichende Initialdosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg verabreicht alle drei bis vier Wochen.

Um einen Talspiegel von 5–6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2–0,8 g/kg/Monat erforderlich. Das Dosierungsintervall kann nach Erreichen eines Steady-States 3 bis 4 Wochen betragen.

Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Um die Infektionshäufigkeit

zu reduzieren, kann es notwendig sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die nicht auf die prophylaktische Gabe von Antibiotika angesprochen haben; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten in der Plateauphase des multiplen Myeloms, die nicht auf Pneumokokken-Immunsierung angesprochen haben; kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen. Es sollten Talspiegel von mehr als 5 g/l aufrechterhalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8–1 g/kg am ersten Tag; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden
- 0,4 g/kg täglich für zwei bis fünf Tage

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage.

Kawasaki-Syndrom

1,6–2,0 g/kg sollten auf mehrere Dosen über zwei bis fünf Tage verteilt oder 2,0 g/kg als Einzeldosis gegeben werden. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizienz	– Initialdosis: 0,4–0,8 g/kg – anschließend: 0,2–0,8 g/kg	alle 3–4 Wochen, um den IgG-Plasmaspiegel auf mindestens 5–6 g/l zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizienz	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um den IgG-Plasmaspiegel auf mindestens 5–6 g/l zu halten
Kongenitales AIDS	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um IgG-Talspiegel über 5 g/l zu erhalten
Immunmodulation:		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	am ersten Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen für 2–5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg oder 2 g/kg	verteilt auf einzelne Dosen über 2–5 Tage, zusammen mit Acetylsalicylsäure als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung

Kinder und Jugendliche

Flebogamma DIF 50 mg/ml ist bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) ist nicht unterschiedlich zu der bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation nach dem Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Befund der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Während der ersten 30 Minuten sollte Flebogamma DIF 50 mg/ml mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01–0,02 ml/kg/min intravenös infundiert werden.

Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,1 ml/kg/min gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4)

Unverträglichkeit gegenüber Immunglobulinen vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

Fruktoseintoleranz (siehe Abschnitt 4.4) Da bei Säuglingen und kleinen Kindern (0–2 Jahre) eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde und tödlich verlaufen kann, darf ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sorbitol

Ein ml dieses Arzneimittels enthält 50 mg Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktoseintoleranz darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden.

Bei Personen mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, entwickelt sich eine spontane Aversion gegen Nahrungsmittel, die Fruktose enthalten. Diese kann mit dem Auftreten von Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinales Störungen, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme einhergehen. Deshalb muss bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erfasst werden, bevor Flebogamma DIF verabreicht werden kann.

Im Fall einer versehentlichen Verabreichung und Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen werden und ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt werden. Die Organfunktionen müssen mittels intensivtherapeutischer Behandlung stabilisiert werden.

Eine Beeinflussung der Bestimmung des Blutglukosespiegels ist nicht zu erwarten.

Bestimmte schwere Unverträglichkeitsreaktionen können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist unbedingt einzuhalten. Die Patienten sind während der gesamten Infusionsdauer genau zu überwachen und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig zu beobachten.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei hoher Infusionsgeschwindigkeit
- bei Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen das erste Mal erhalten oder, in seltenen Fällen, bei Präparatwechsel oder wenn die letzte Behandlung schon längere Zeit zurückliegt.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten:

- nicht empfindlich auf normales Immunglobulin vom Menschen reagieren, indem das Produkt am Anfang langsam infundiert wird (mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01–0,02 ml/kg/min)
- für die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere Patienten, die das erste Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, Patienten, die von einem anderen IVIg umgestellt wurden, oder solche, die eine längere Behandlungspause seit der letzten Infusion hatten, sollten für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Im Fall einer Unverträglichkeitsreaktion muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.

Die erforderliche Behandlung ist von der Art und Schwere der Unverträglichkeitsreaktion abhängig.

Bei Auftreten eines Schocks sollte die Behandlung nach den Regeln der Schocktherapie erfolgen.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- adäquate Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Therapie
- Überwachung der Harnproduktion
- Überwachung des Serumkreatininspiegels
- Vermeidung einer Begleittherapie mit Schleifendiuretika

Überempfindlichkeitsreaktionen

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können bei Patienten mit anti-IgA-Antikörpern auftreten.

IVIg darf nicht bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel eingesetzt werden, wenn der IgA-Mangel die alleinige betroffene Abnormalität darstellt.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Abfall des Blutdrucks mit einer anaphylaktischen Reaktion hervorrufen, sogar bei Patienten, die die Behand-

lung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Hirndurchblutungsstörung (inklusive Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während der hohen Zufuhr von Immunglobulinen bei Hochrisikopatienten zurückzuführen. Vorsicht ist geboten bei der Verordnungs- und Infusion von intravenösem Immunglobulin bei adipösen Patienten und Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und einer Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, bei Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, bei Patienten mit längeren Phasen von Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen).

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollte IVIg mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und mit der niedrigsten, noch sinnvollen Dosis verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter IVIg-Therapie berichtet. In den meisten Fällen bestanden Risikofaktoren wie z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Bei einer Niereninsuffizienz sollte ein Abbruch der IVIg-Behandlung in Betracht gezogen werden. Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, die verschiedene Stabilisatoren wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten, wobei diejenigen, die Saccharose als Stabilisator enthalten, einen unverhältnismäßig hohen Anteil daran hatten. Daher sollte bei Risikopatienten die Verwendung von IVIg-Produkten ohne diese sonstigen Bestandteile erwogen werden. Flebogamma DIF enthält keine Saccharose, Maltose oder Glukose.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für akutes Nierenversagen sollte IVIg mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und mit der niedrigsten, noch möglichen Dosis verabreicht werden.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass aseptische Meningitis in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg aufgetreten ist. Ein Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb einiger Tage ohne Folgeschäden. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv mit einer Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, überwiegend von der granulozytären Reihe, sowie erhöhten Proteinspiegeln

von bis zu mehreren hundert mg/dl. AMS kann häufiger bei hochdosierter (2 g/kg) IVIg-Behandlung auftreten.

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppen-Antikörper enthalten, die als Hämolsine wirken können und eine *in-vivo*-Anlagerung von Immunglobulinen an Erythrozyten induzieren, was zu einem positiven Antiglobulintest (Coombs-Test) und – in seltenen Fällen – zu einer Hämolyse führen kann. Aufgrund des erhöhten Erythrozytenabbaus kann sich in Folge einer IVIg-Therapie eine hämolytische Anämie entwickeln. Patienten, die mit IVIg behandelt werden, sollten auf klinische Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach der Infusion von Immunglobulin kann es durch den vorübergehenden Anstieg von verschiedenen, passiv übertragenen Antikörpern im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper, wie z. B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), beeinträchtigen.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen nicht-umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19 betrachtet.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline nicht übertragen werden. Es wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung eines Patienten mit Flebogamma DIF Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Kinder und Jugendliche

Bei Verabreichung von Flebogamma DIF an Kinder und Jugendliche empfiehlt es sich, die Vitalparameter des Patienten zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann die Wirkung von abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Produktes soll daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr andauern. Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Wechselwirkungen bestehen, wie sie für Erwachsene beschrieben sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Für IVIg-Produkte wurde gezeigt, dass sie die Plazenta passieren, insbesondere während des letzten Drittels der Schwangerschaft. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline treten in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor Pathogenen, welche über die Schleimhäute eindringen, beitragen.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch manche unerwünschten Wirkungen von Flebogamma DIF, wie Schwindelgefühl, beeinträchtigt sein. Patienten, bei denen unerwünschte Wirkungen während der Behandlung auftreten, sollten warten bis diese überwunden sind, bevor sie selbst fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und leichte Rückenschmerzen auftreten.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall verursachen und in Einzelfällen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Im Zusammenhang mit normalem menschlichem Immunglobulin wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von transienten kutanen Reaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematosus – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet. Reversible hämolytische Reaktionen wurden insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. Selten kann sich nach einer hochdosierten IVIg-Behandlung eine transfusionsbedürftige hämolytische Anämie entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurde beobachtet.

Sehr selten: Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.

Zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Erreger: siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der unerwünschten Reaktionen auf Seite 4

Die folgende Liste verwendet die MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Die seit Zulassung des Arzneimittels in beiden Konzentrationen nach dem Inverkehrbringen am häufigsten gemeldeten ADR waren Schmerzen im Brustkorb, Flush, Blutdruckanstieg und -abfall, Unwohlsein, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Schüttelfrost.

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse zur Sicherheit der 29 in die PID-Studien eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen (≤ 17 Jahre) wurden ausgewertet. Es wurde festgestellt, dass der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzen, Fieber, Tachykardie und Hypotonie bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen war. Die Beurteilung der Vitalparameter bei den Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien ergab kein Muster von klinisch relevanten Veränderungen.

Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen (ADR) in klinischen Studien mit Flebogamma DIF 50 mg/ml

MedDRA-Systemorgan-klasse (SOC)	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel	Gelegentlich
Gefäß Erkrankungen	Hypotonie, Hypertonie, diastolische Hypertonie, Blutdruckschwankungen	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis, Husten, Giemen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, juckender Ausschlag, Kontaktdermatitis	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrampf	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Reaktion an der Infusionsstelle	Häufig
	Schüttelfrost, Schwäche, Schmerzen, Entzündung an der Infusionsstelle, Ödem an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Implantatwanderung	Gelegentlich
Untersuchungen	Positiver Coombs Test, erniedrigter systolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhte Körpertemperatur	Gelegentlich

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul Ehrlich-Institut, Paul Ehrlich Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen.

Kinder und Jugendliche

Information zu Überdosierung bei Kindern wurde mit Flebogamma DIF nicht ermittelt. Wie bei Erwachsenen und wie bei allen anderen intravenösen Immunglobulinen kann Überdosierung zu Flüssigkeitsüberlastung und Hyperviskosität führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sera und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich funktionell intaktes

Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das IgG-Antikörperspektrum, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas.

Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal verminderte Immunglobulin-G-Spiegel wieder in den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte mit ein. Ein signifikanter Anstieg der mittleren Thrombozytenzahl wurde in einer klinischen Prüfung bei Patienten mit chronischer ITP erzielt (64.000/ μ l), allerdings wurden Normalwerte nicht erreicht.

Drei klinische Studien wurden mit Flebogamma DIF durchgeführt, zwei zur Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer Immundefizienzkrankheit (eine sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über 10 Jahren und eine weitere bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren) und eine andere zur Immunmodulation bei erwachsenen Patienten mit immunthrombozytopenischer Purpura.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers

verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3–5 Tagen erreicht.

Flebogamma DIF 50 mg/ml hat eine Halbwertszeit von etwa 30–32 Tagen. Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primären Immundefekten, von Patient zu Patient variieren.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Die Sicherheit von Flebogamma DIF wird durch nicht-klinische Studien gestützt, in denen bei Dosierungen von bis zu 2500 mg/kg keine Mortalität auftrat und keine bestätigten relevanten unerwünschten Auswirkungen auf das Atemwegs-, Kreislauf- oder zentral-nervöse System beobachtet wurden.

Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-fetalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von Antikörpern und der Wechselwirkung mit Antikörpern nicht durchführbar. Auswirkungen des Produkts auf das Immunsystem des Neugeborenen wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Sorbitol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml oder 400 ml Durchstechflasche (Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutylgummi).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb sein. Lösungen, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/404/001 – 005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

10.2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gamunex 10%
100 mg/ml, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVg)

Ein ml enthält:
Normales Immunglobulin
vom Menschen 100 mg
(IgG-Reingehalt von mindestens 98%)

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält:
1 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält:
5 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält:
10 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 200 ml enthält:
20 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 400 ml enthält:
40 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen
(Durchschnittswerte):
IgG1 62,8 %
IgG2 29,7 %
IgG3 4,8 %
IgG4 2,7 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 84 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus humanem Spenderplasma.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) bei bis zu 2 g/kg maximaler Einzeldosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- Primäre Immunmangelsyndrome mit verminderter Antikörperproduktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie, bei denen sich eine prophylaktische Antibiotikagabe als unwirksam erwiesen hat.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten in der Plateauphase eines Multiplen Myeloms, die auf eine Pneumokokken-Immunsisierung nicht angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen (allogene HSCT).
- Kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) mit:

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen.

- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.
- Chronisch Inflammatorischer Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte stets unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Immunmangelsyndromen erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierung und das Verabreichungsschema richten sich nach dem Anwendungsgebiet.

In der Substitutionstherapie sollte die Dosierung in Abhängigkeit von vorliegenden pharmakokinetischen Parametern und der klinischen Reaktion individuell angepasst werden. Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen:

Das Dosierungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5–6 g/l gewährleisten. Der Zeitraum bis zum Erreichen eines Gleichgewichts beträgt 3–6 Monate nach Beginn der Behandlung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von einer Dosis von mindestens 0,2 g/kg in 3- bis 4-wöchentlichen Abständen.

Die benötigte Dosis, mit der IgG-Talspiegel von 5–6 g/l erreicht werden, liegt bei 0,2–0,8 g/kg/Monat. Nach Erreichen von **steady-state**-Bedingungen beträgt das erforderliche Dosierungsintervall 3–4 Wochen. Talspiegel müssen unter Berücksichtigung der Infektionsinzidenz gemessen und interpretiert werden. Zur Senkung der Infektionsrate kann eine Dosissteigerung erforderlich sein, um höhere Talspiegel zu erzielen.

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie, bei denen sich eine prophylaktische Antibiotikagabe als unwirksam erwiesen hat;

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten in der Plateauphase eines Multiplen Myeloms, die nicht auf eine Pneumokokken-Immunsisierung angesprochen haben;

Kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen. Die Talspiegel sollten oberhalb von 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es stehen zwei alternative Behandlungsschemata zur Verfügung:

- Einmal 0,8–1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmalig wiederholt werden.

- Einmal täglich 0,4 g/kg über zwei bis fünf Tage.

Die Behandlung kann im Fall eines Rezidivs wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg/Tag über 5 Tage.

Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie:

2 g/kg (20 ml/kg) in geteilten Dosen über 2 bis 4 aufeinanderfolgende Tage als Initialdosis. Als Erhaltungsdosis wird eine Verabreichung von 1 g/kg innerhalb eines Tages (10 ml/kg) oder zwei geteilte Dosen von 0,5 g/kg (5 ml/kg KG) an zwei aufeinander folgenden Tagen, alle 3 Wochen empfohlen.

Die Erfahrung bei der Behandlung von Kindern mit Chronischer Inflammatorischer Demyelinisierender Polyneuropathie mit intravenösen Immunglobulinen ist begrenzt. Für die Bestimmung eines genauen Behandlungsergebnisses bei Patienten ≥ 65 Jahre wurden nicht genügend Patienten in die klinischen Studien mit **Gamunex 10%** eingeschlossen.

Kawasaki-Syndrom:

Es sollten entweder 1,6–2 g/kg verteilt auf mehrere Einzeldosen über zwei bis fünf Tage oder einmalig 2 g/kg als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten zusätzlich eine Therapie mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Die Dosierungsempfehlungen werden in der Tabelle auf Seite 2 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) unterscheidet sich nicht von derjenigen bei Erwachsenen, da die Dosierungsangaben für alle Anwendungsgebiete sich auf das Körpergewicht beziehen und die Dosierung anhand des klinischen Verlaufs der o. g. Erkrankungen angepasst wird.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen sollte initial über einen Zeitraum von einer halben Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,6–1,2 ml/kg/h intravenös verabreicht werden. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise bis auf maximal 4,8–8,4 ml/kg/h erhöht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Dies gilt insbesondere für Patienten mit anti-IgA-Antikörpern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Anwendung hoher Infusionsraten (8,4 ml/kg/h) müssen alle Patienten engmaschig überwacht werden. Bei Kindern sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz sollte die Infusionsgeschwindigkeit einen Maximalwert von 4,8 ml/kg/h nicht überschreiten.

Gamunex 10% darf nicht mit anderen Infusionslösungen (z. B. Kochsalzlösung)

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen	– Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg – danach: 0,2–0,8 g/kg	alle 3–4 Wochen, um einen Serum-Talspiegel von mind. 5–6 g/l zu erreichen
Substitutionstherapie bei sekundären Immunmangelkrankheiten	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um einen Serum-Talspiegel von mind. 5–6 g/l zu erreichen
Kongenitales AIDS	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um einen Serum-Talspiegel von mind. 5 g/l zu erreichen
Immunmodulation: – Primäre Immunthrombozytopenie	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	an Tag 1; kann innerhalb von 3 Tagen einmalig wiederholt werden an 2–5 Tagen
– Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	über 5 Tage
– Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie #:	Initialdosis 2 g/kg Erhaltungsdosis 1 g/kg	in geteilten Dosen über 2 bis 4 aufeinander folgende Tage Verabreichung innerhalb eines Tages oder aufgeteilt in 2 Dosen von 0,5 g/kg (5 ml/kg), verabreicht an 2 aufeinander folgenden Tagen, alle 3 Wochen
– Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg oder 2 g/kg	verteilt auf mehrere Einzeldosen über 2 bis 5 Tage zusätzlich zur Acetylsalicylsäure-Therapie als Einzeldosis zusätzlich zur Acetylsalicylsäure-Therapie

Die Dosis beruht auf der angewendeten Dosis in der klinischen Studie mit **Gamunex 10%**. Eine Behandlungsdauer über 48 Wochen hinaus sollte im Ermessen des Arztes liegen, abhängig vom Ansprechen des Patienten und das Ansprechen in der Langzeitanwendung. Im individuellen Krankheitsverlauf kann eine Anpassung der Dosis und des Dosisintervalls erforderlich sein.

oder anderen Arzneimitteln gemischt werden. Sollte eine Verdünnung erforderlich sein, kann hierfür 5%-ige (50 mg/ml) Glucoselösung verwendet werden. In Fällen von latenter Diabetes (wenn vorübergehende Glykosurie auftreten kann), bei Diabetes oder bei Patienten, die eine zuckerarme Diät einhalten müssen, sollte die Anwendung einer 50 mg/ml Glucoselösung sorgfältig überwacht werden. Siehe auch unten Warnhinweis zu akuter Niereninsuffizienz.

Gleichzeitige Verabreichung von **Gamunex 10%** und Heparin über dieselbe Infusionsleitung muss vermieden werden.

Bestimmte schwere Nebenwirkungen können in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die in Abschnitt 4.2 angegebene empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss strikt eingehalten werden. Die Patienten müssen während der Infusion engmaschig überwacht und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig beobachtet werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei:

- einer hohen Infusionsgeschwindigkeit,
- Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder wenn die letzte Infusion längere Zeit zurückliegt.

Mögliche Komplikationen können häufig vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten:

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem ihnen das Präparat anfangs langsam infundiert wird (0,1 ml/kg/h),
- während der gesamten Dauer der Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals menschliches Immunglobulin erhalten, die von einem anderen Immunglobulin-Präparat umgestellt werden oder bei denen seit der letzten Infusion ein längerer Zeitraum vergangen ist, sollten während der ersten

Infusion sowie während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sollten im Anschluss an die Verabreichung mindestens 20 Minuten lang überwacht werden.

Bei Eintreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion gestoppt werden. Die erforderliche Therapie richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der jeweiligen Nebenwirkung. Bei einem Schock ist eine Schockbehandlung gemäß den geltenden klinischen Standards einzuleiten.

Die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen erfordert bei allen Patienten:

- Eine adäquate Auffüllung des Flüssigkeitshaushaltes vor Beginn der Immunglobulin-Infusion
- Eine Überwachung der Urinausscheidung
- Eine Überwachung des Kreatininspiegels im Serum
- Die Vermeidung einer gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten.

Die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen ist bei Patienten mit einem isolierten IgA-Mangel nicht indiziert, sofern der IgA-Mangel die einzige klinisch relevante Anomalie darstellt.

In seltenen Fällen können normale Immunglobuline vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen verursachen, auch wenn der Patient eine frühere Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen hat.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösem Immunglobulin und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, zerebralen Durchblutungsstörungen (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während des hohen Einstroms von Immunglobulin bei Risikopatienten zurückzuführen. Bei der Verschreibung und Infusion von Immunglobulinen ist bei adipösen und Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse, wie fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und einer Anamnese mit vaskulären Erkrankungen oder thrombotischen Ereignissen, Patienten mit angeborener oder erworbener Thrombophilie, Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen, besondere Vorsicht angezeigt.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse sollten intravenöse Immunglobuline mit der niedrigsten Infusionsrate und der niedrigsten noch möglichen Dosis verabreicht werden.

Akute Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die eine intravenöse Therapie mit Immunglobulinen erhielten, wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet. In den meisten Fällen konnten Risikofaktoren wie eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln oder ein Lebensalter von über 65 Jahren nachgewiesen werden.

Bei Auftreten einer Nierenfunktionsstörung sollte das Absetzen der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen erwogen werden.

Die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden mit der Anwendung vieler der zugelassenen Immunglobulinpräparate, die verschiedene sonstige Bestandteile wie Saccharose, Glucose und Maltose enthalten, in Verbindung gebracht; der Anteil der Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthielten, war in diesen Fällen aber überproportional groß. Daher sollten Patienten mit einem erhöhten Risiko nur intravenöse Immunglobulinpräparate ohne diese sonstigen Bestandteile erhalten. **Gamunex 10%** enthält weder Saccharose noch Maltose oder Glucose.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen sollten intravenöse Immunglobuline mit der niedrigsten Infusionsrate und der niedrigsten noch möglichen Dosis verabreicht werden.

Aseptische Meningitis (AMS)

Im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung von Immunglobulinen wurde über das Auftreten aseptischer Meningitis berichtet. Das Absetzen der intravenösen Immunglobulintherapie führte innerhalb von wenigen Tagen zu einer folgenlosen Rückbildung der aseptischen Meningitis. Dieses Syndrom beginnt für gewöhnlich innerhalb von wenigen Stunden bis zu 2 Tagen nach der intravenösen Therapie mit Immunglobulinen. Im Liquor finden sich häufig positive Befunde mit einer Pleozytose von mehreren Tausend Zellen pro mm³, wobei Zellen aus der granulozytären Reihe überwiegen, sowie erhöhte Proteinspiegel bis zu einigen hundert mg/dl. Eine aseptische Meningitis kann häufiger bei einer hoch dosierten intravenösen Therapie mit Immunglobulinen (2 g/kg) auftreten.

Hämolytische Anämie

Intravenöse Immunglobulinpräparate können Blutgruppen-Antikörper enthalten, die als Hämolytine wirksam werden und *in vivo* eine Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulinen bewirken können, die ihrerseits zu einer positiven direkten Antiglobulinreaktion (Coombs-Test) und in seltenen Fällen auch zu einer Hämolyse führen kann. Als Folge einer intravenösen Therapie mit Immunglobulinen kann sich somit durch das verstärkte Entfernen von roten Blutkörperchen aus der Zirkulation eine hämolytische Anämie entwickeln. Patienten, die intravenöse Immunglobuline erhalten, müssen daher auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Entwicklung einer Hämolyse ist mit folgenden Risikofaktoren assoziiert: Hohe Dosen, verabreicht als Einzeldosis oder in Teildosen über mehrere Tage verteilt; andere Blutgruppe als Gruppe 0; zugrunde liegende Entzündung. Bei Patienten mit einer anderen Blutgruppe als Gruppe 0, die hohe Dosen aufgrund anderer Indikationen als PID erhalten, wird erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen.

Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie wegen PID erhielten, wurde nur selten eine Hämolyse beobachtet.

Einzelfälle von Hämolyse-assoziierten Niereninsuffizienz/Nierenversagen mit tödlichem Ausgang sind aufgetreten.

Wechselwirkungen mit serologischen Untersuchungen

Nach Infusion von Immunglobulinen kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenden Antikörper im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen. Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper (z. B. direkter Coombs-Test) beeinflussen.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren oder Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie humanes Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) angesehen. Die Viruseliminierung/-inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass Hepatitis-A-Viren oder Parvoviren B19 nicht durch Immunglobuline übertragen werden. Weiterhin wird angenommen, dass der Gehalt an Antikörpern einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Die Verabreichung von **Gamunex 10%** und die Chargennummer sind in der Krankengeschichte zu dokumentieren, um den Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes zu gewährleisten.

Kinder und Jugendliche

Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, ist zu erwarten, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Risikofaktoren gelten. Post-Marketing Analysen zeigen, dass IVIg-

Hochdosisindikationen bei Kindern, insbesondere Kawasaki-Syndrom, mit einer erhöhten Rate hämolytischer Reaktionen im Vergleich zu anderen IVIg-Indikationen bei Kindern verbunden sind.

Ärzte sollten unbedingt eine Überprüfung der Hämoglobinwerte 24 bis 48 Stunden nach Abschluss der IVIg-Behandlung erwägen, falls Verdacht auf Hämolyse besteht. Ist eine erneute Behandlung notwendig, so wird dringend empfohlen, bei Verdacht auf Hämolyse die Hämoglobinwerte eine Woche nach IVIg-Gabe zu kontrollieren. Familien sollten aufgefordert werden, zurück in die Klinik zu kommen, sollte ihr Kind Anzeichen von Hämolyse, wie Blässe, Lethargie, dunkler Urin, Dyspnoe oder Palpationen entwickeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenAbgeschwächte Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulinen kann über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten hinweg die Wirksamkeit von Lebendimpfstoffen, z. B. gegen Masern, Röteln, Mumps oder Windpocken, abschwächen. Nach Verabreichung dieses Präparates sollten vor einer Impfung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff 3 Monate vergehen. Bei Impfstoffen gegen Masern kann dieser Effekt bis zu einem Jahr anhalten. Daher sollte bei Patienten, die gegen Masern geimpft werden, der Antikörperstatus getestet werden.

Kinder und Jugendliche

Obwohl keine speziellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, sind keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Intravenöse Immunglobuline passieren, insbesondere während des letzten Schwangerschaftsdrittels, nachweislich die Placenta. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen gegenüber Pathogenen, die über die Schleimhäute eindringen, beitragen.

Fertilität

Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch bestimmte, im Zusammenhang mit **Gamunex 10%** auftretende Nebenwirkungen beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung solche Nebenwirkungen auftreten, sollten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bevor diese wieder abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgien, niedriger Blutdruck und moderate Lumbalgie können gelegentlich auftreten.

Selten können normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall, in Einzelfällen auch einen anaphylaktischen Schock verursachen, auch wenn der Patient keine Überempfindlichkeit bei früheren Anwendungen gezeigt hat.

Im Zusammenhang mit normalem menschlichem Immunglobulin wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von transienten kutanen Reaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematosus – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet. Insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB wurde über reversible hämolytische Reaktionen berichtet. In seltenen Fällen kann es nach hoch dosierter intravenöser Verabreichung von Immunglobulinen zu einer hämolytischen Anämie kommen, die eine Bluttransfusion erforderlich macht (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Kreatininspiegels im Serum und/oder ein akutes Nierenversagen wurden beobachtet.

Sehr selten kann es zu thromboembolischen Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefer Venenthrombose kommen.

Zu den Sicherheitsaspekten bezüglich übertragbarer Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung möglicher Nebenwirkungen

In der neben stehenden Tabelle werden die Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Systemorganklasse eingeordnet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1 000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erwarten.

Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Gamunex 10%:

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeitskategorie der UAW
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sinusitis	selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolytische Anämie	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindelgefühl	gelegentlich
	Aphonie	selten
Herzerkrankungen	Brustkorbschmerz	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Hypotonie	gelegentlich
	Hitzegefühl	selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Pharyngitis, Husten, Nasenverstopfung, Giemen (keuchende Atmung)	gelegentlich
	Dyspnoe	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	gelegentlich
	Dyspepsie	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria, Dermatitis, Juckreiz, Ausschlag,	gelegentlich
	Exfoliation der Haut, Palmarerythem	selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schulterschmerzen	gelegentlich
	Myalgie, muskuloskelettale Steifigkeit	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	häufig
	Grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle	gelegentlich
Untersuchungen	Leukozytenzahl erniedrigt	gelegentlich
	Erniedrigtes Hämoglobin	selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	selten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann zu einer Flüssigkeitsüberladung und zu Hyperviskosität führen; dies gilt insbesondere bei Risikopatienten einschließlich älterer Patienten und Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin; Immunglobuline, normales Immunglobulin vom Menschen zur intravasalen Anwendung. ATC-Code: J06BA02

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält nicht modifiziertes Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen verschiedene Infektionserreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung vorhandenen IgG-Antikörper. Es wird aus dem Plasma von mindestens 1.000 Blutspendern gewonnen. Der darin enthaltene prozentuale Anteil der einzelnen Immunglobulin-G-Subklassen entspricht annähernd den Werten des nativen menschlichen Plasmas.

Mit adäquaten Dosen dieses Arzneimittels kann ein abnorm erniedrigter Immunglobulin-G-Spiegel wieder auf den normalen Wert angehoben werden. Für Anwendungsgebiete außerhalb der Substitutionstherapie wurde der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt, es wurden jedoch immunmodulierende Effekte nachgewiesen.

Klinische Studien mit Gamunex 10 % an Patienten mit Chronisch Inflammatorischer Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP):

Im Rahmen der IVIG-C CIDP Wirksamkeitsstudie (ICE-Studie), einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Gamunex 10 % in der Behandlung von CIDP untersucht. Insgesamt wurden 117 randomisierte CIDP Patienten alle 3 Wochen, entweder mit Gamunex 10 % oder Placebo behandelt. Als Initialdosis wurden 2 g/kg KG, als Erhaltungsdosis 1 g/kg KG verabreicht.

Responder-Raten (entsprechend einer Verbesserung gemäß INCAT Disability Score und der Aufrechterhaltung von ≥ 1 Verbesserung über die 24-wöchentliche Wirksamkeitsperiode) waren in der Gamunex 10 % Gruppe signifikant höher (54 %), im Vergleich zu der Placebogruppe (21 %, $p = 0.0002$). Die Muskelkraft gemäß MRC Score und Griffstärke, sowie das Empfindungsvermögen gemessen nach ISS Score verbesserten sich in der Gamunex 10 %-Gruppe maßgeblich im Vergleich zu Placebo.

Im Hinblick auf den begrenzten Einschluss von Patienten ≥ 65 Jahren in die Studie, konnte im INCAT Score keine genaue Behandlungswirkung gezeigt werden; hinsichtlich der Griffstärke, konnte eine statistisch signifikante Behandlungswirkung mit Gamunex 10 % nachgewiesen werden.

Von den Respondern sprachen weniger als die Hälfte nach der Initialdosis (bis zur 3. Woche) auf die Behandlung an, wobei die meisten nach der zweiten Dosis (bis zur 6. Woche) ansprachen. Non-Responder erhielten nach Cross-over die Behandlung des anderen Behandlungsarms bis zu 24 Wochen.

Alle Responder wurden in einer Verlängerungsphase von weiteren 6 Monaten re-randomisiert und einer Erhaltungstherapie mit entweder Gamunex 10 % oder Placebo unterzogen. In der Gruppe der ehemaligen Gamunex 10 %-Responder zeigten die zu einer Placebo-Behandlung randomisierten Patienten eine signifikant höhere Rückfallrate (42 %) gegenüber denen zu einer Behandlung mit Gamunex 10 % randomisierten (13 %, $p = 0,012$).

Mit der ICE-Studie konnte die Kurzzeit- und Langzeitwirksamkeit von Gamunex 10 % bei der Behandlung von CIDP nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Das Fertigprodukt ist auf einen schwach sauren pH-Wert eingestellt. Da Gamunex 10 % eine niedrige Pufferkapazität besitzt, wird es während der Infusion schnell vom Blut neutralisiert. Auch nach Verabreichung hoher Dosen Gamunex 10 % wurde keine Veränderung des Blut-pH-Wertes gemessen. Die Osmolalität beträgt 258 mOsmol/kg

Primärer Endpunkt und weitere Ergebnisse der ICE-Studie

	Gamunex 10 %	Placebo	p
Responder-Rate während der Wirksamkeitsphase (primärer Endpunkt)	54 %	21 %	0,0002
Rückfallwahrscheinlichkeit in der Verlängerungsphase	13 %	45 %	0,013
Griffstärke (kPA) ¹ (Veränderung gegenüber Baseline)			
Dominante Hand	13,2	1,5	0,0008
Nicht-dominante Hand	13,3	4,3	0,005
Muskelkraft (MRC ³ Summen-Score) ¹ (Veränderung gegenüber Baseline)	3,3	0,2	0,001
Empfindungsvermögen (ISS ⁴ Score) ² (Veränderung gegenüber Baseline)	-1,2	0,2	0,021

- ¹ Verbesserung wird durch einen positiven Wert indiziert
- ² Verbesserung wird durch einen negativen Wert indiziert
- ³ MRC: Medical Research Council
- ⁴ ISS: INCAT Sensory Sum Score

Lösung und liegt damit nahe am physiologischen Wert (285 – 295 mOsmol/kg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung in der Blutbahn des Empfängers unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; nach circa 3–5 Tagen wird ein Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulärem Kompartiment erreicht.

Normales Immunglobulin vom Menschen hat bei Patienten mit primärem Antikörpermangelsyndrom eine Halbwertszeit von ca. 35 Tagen, die damit über dem in der Literatur beschriebenen Wert von 21 Tagen bei Gesunden liegt. Diese Halbwertszeit kann jedoch, insbesondere bei primärer Immundefizienz, von Patient zu Patient variieren.

IgG und IgG-Komplexe werden in Zellen des retikulo-endothelialen Systems abgebaut.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Da die Verabreichung von Immunglobulinen in Tierstudien zur Bildung von Antikörpern führen kann, liegen nur begrenzt präklinische Daten zur Sicherheit vor. In den durchgeführten akuten und subakuten Toxizitätstierstudien zeigte Gamunex 10 % kein besonderes Risiko für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank) lagern. Nicht einfrieren. Flasche im Umkarton aufbewahren.

Das Produkt kann im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 6-Monatsfrist; das neue Verfallsdatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Das neue Verfallsdatum darf das aufgedruckte Verfallsdatum nicht überschreiten. Danach verbrauchen oder vernichten. Eine erneute Kühlung oder Einfrieren ist nicht möglich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lösung zur intravenösen Infusion in Durchstechflaschen aus Typ I- oder II-Glas mit Chlorbutyl-Stopfen.

Packungsgrößen: 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 400 ml; Klinikpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend und farblos oder leicht gelblich gefärbt sein. Lösungen, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach

Anbruch umgehend infundieren. Eine weitere Aufbewahrung ist auch im Kühlschrank wegen einer möglichen Besiedlung mit Bakterien nicht erlaubt.

Falls eine Verdünnung der Infusionslösung notwendig ist, kann hierzu eine 50 mg/ml Glucoselösung verwendet werden. Nicht mit Kochsalz-Lösung verdünnen.

Gleichzeitige Gabe von **Gamunex 10%** mit Heparin über dieselbe Infusionsleitung muss vermieden werden.

Gamunex 10% Infusionsbestecke können mit 50 mg/ml Glucoselösung oder mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Sie dürfen nicht mit Heparin gespült werden.

Ein Heparin Lock, durch das **Gamunex 10%** verabreicht wurde, sollte mit 50 mg/ml Glucoselösung oder mit physiologischer Kochsalzlösung (9 mg/ml) gespült werden. Es darf nicht mit Heparin gespült werden.

Hinweis zur Handhabung der Durchstechflaschen (nur 50 ml, 100 ml, 200 ml und 400 ml Flaschen)

Die Durchstechflaschen sind mit einem Hängeetikett versehen (Abb. 1). Nach Einführen des Infusionsbestecks (Abb. 2) drehen Sie bitte die Flasche um und ziehen Sie den Schlaufenteil des Etikettes ab (Abb. 3). Erzeugen Sie mit **kräftigem Fingerdruck** einen **Knick** an beiden Übergängen des Schlaufenteiles zum restlichen Etikett (Abb. 4). Hängen Sie die Durchstechflasche mit Hilfe der entstandenen Schlaufe am Infusionsständer auf (Abb. 5).



Abb. 1



Abb. 2

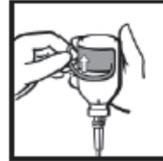


Abb. 3



Abb. 4

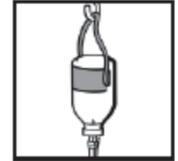


Abb. 5

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Deutschland
Tel.: 069-660 593 100

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02726.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

09.2018

11. ABGABESTATUS

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt