

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen.....100 mg
(Reinheit von mindestens 97% IgG)

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

Jede Flasche mit 100 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 200 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ 66,6%

IgG₂ 27,9%

IgG₃ 3,0%

IgG₄ 2,5%

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 100 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 Immunmangelkrankheiten

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/Monat 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-State 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 bakteriellen 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-Talspiegel 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-Talspiegel 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

Kinder und Jugendliche

Flebogamma DIF 100 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) 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 100 mg/ml mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01 ml/kg/min intravenös infundiert werden. Wird diese vertragen, Steigerung auf 0,02 ml/kg/min für die zweiten 30 Minuten. Wird diese wiederum toleriert, Steigerung auf 0,04 ml/kg/min für die dritten 30 Minuten. Verträgt der Patient die Infusion gut, so können in 30-Minuten-Intervallen weitere Steigerungen um 0,02 ml/kg/min erfolgen, bis ein Maximum von 0,08 ml/kg/min erreicht wird.

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen auf IVIg mit der Infusionsgeschwindigkeit zunimmt. Die Infusionsgeschwindigkeit während der ersten Infusionen sollte langsam sein. Treten keine unerwünschten Wirkungen auf, so kann die Infusionsgeschwindigkeit für nachfolgende Infusionen allmählich auf die maximale Rate erhöht werden. Bei Patienten, bei denen unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind, ist es ratsam, die Infusionsgeschwindigkeit in nachfolgenden Infusionen zu verringern und auf eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 0,04 ml/kg/min zu beschränken oder IVIg in einer Konzentration von 5% zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

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, gastrointestinalen 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 Präparatewechsel 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 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 eine 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 ein Absinken des Blutdrucks mit einer anaphylaktischen Reaktion hervorrufen, sogar bei Patienten, die die Behandlung 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 Risikopatienten zurückzuführen. Vorsicht ist geboten bei der Verordnung und Infusion von IVIg 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 Immobilisierung, 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 Stabilisatorsonstigen Bestandteil 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 wurden. 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.

Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung

Eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung wies bei Flebogamma DIF 100 mg/ml im Vergleich zu Flebogamma DIF 50 mg/ml auf eine höhere Rate von Infusionen mit potentiell in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignissen hin (siehe Abschnitt 5.1).

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

Ein Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Reaktionen in klinischen Studien, die wahrscheinlich mit der erhöhten Infusionsgeschwindigkeit in Zusammenhang stehen, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen (ADR) in klinischen Studien mit Flebogamma DIF 100 mg/ml

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe, Harnwegsinfektion	Gelegentlich
Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems	Bizytopenie, Leukopenie	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl, Wurzelirritationssyndrom, vasovagale Synkope, Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Konjunktivitis, Makulopathie, Photophobie	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrschmerzen, Vertigo	Gelegentlich
Herzkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Häufig
	Diastolische Hypertonie, Erröten, Hämatom, Hypertonie, systolische Hypertonie, Thrombose	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Postnasal-drip-Syndrom, Sinusschmerzen, Giemen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	aufgetriebenes Abdomen, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Flatulenz, Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne, Ekchymose, Erythem, Pruritus, Ausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Myalgie	Häufig
	Arthralgie, Muskelspasmen, Muskelspannung, Nackenschmerzen, Extremitätenschmerz	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz, Fieber, Schüttelfrost	Häufig
	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Ermüdung, Kältegefühl, Nervosität, grippeähnliche Erkrankung, Infusionsreaktion, Erythem an der Infusionsstelle, Schmerzen an Infusionsstelle, Reaktion an Infusionsstelle, Unwohlsein, peripheres Ödem	Gelegentlich
Untersuchungen	Körpertemperatur erhöht	Häufig
	Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck erhöht, Blutdruck systolisch erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Herzfrequenz erhöht	Gelegentlich

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 4 in die PID-Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen (≤ 17 Jahre) sowie der 12 in die ITP-Studie eingeschlossenen Kinder (3 bis 16 Jahre) wurden ausgewertet. Es wurde festgestellt, dass der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Herzfrequenzanstieg und Rückenschmerzen bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen war. Über Zyanose wurde bei einem Kind, jedoch nicht bei Erwachsenen berichtet. Die Beurteilung der Vitalparameter bei den Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien ergab kein Muster von klinisch relevanten Veränderungen.

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: Immunsere und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich 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.

Drei klinische Studien wurden mit Flebogamma DIF durchgeführt, eine zur Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer Immunmangelkrankheit (sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über 6 Jahren) und zwei zur Immunmodulation bei Patienten mit immuntrombozytopenischer Purpura

(eine bei Erwachsenen und eine weitere sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zwischen 3 und 16 Jahren).

In einer Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung, die 66 Patienten einschloss, war unter Flebogamma DIF 100 mg/ml ein höherer Anteil (18,46 %, n=24/130) von Infusionen mit möglicherweise damit zusammenhängenden unerwünschten Ereignissen festzustellen, als unter Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n = 3/135). Ein mit Flebogamma DIF 100 mg/ml behandelter Studienteilnehmer zeigte jedoch bei allen Infusionen leichte Kopfschmerzen und ein weiterer Patient erlitt 2 Fieberepisoden bei 2 Infusionen. Es ist daher zu berücksichtigen, dass diese 2 Studienteilnehmer zu der höheren Häufigkeit von mit Reaktionen assoziierten Infusionen in dieser Gruppe beigetragen haben. In beiden Gruppen gab es keine weiteren Teilnehmer, bei denen bei mehr als 1 Infusion unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind.

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 100 mg/ml hat eine Halbwertszeit von etwa 34 - 37 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 Dosen von bis zu 2500 mg/kg keine Mortalität auftrat und keine bestätigten relevanten unerwünschten Auswirkungen auf das Atemweg-, Kreislauf- oder zentral-nervöse System der behandelten Tiere 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

50 ml, 100 ml oder 200 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/1/07/404/006-008

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.