

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Flexbumin 200 g/l**

Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Flexbumin 200 g/l ist eine Lösung, die 200 g/l (20 %) Gesamtprotein enthält (20 %), mit einem Humanalbumin-Gehalt von mindestens 95 %.

Ein Beutel mit 100 ml enthält 20 g Humanalbumin.

Ein Beutel mit 50 ml enthält 10 g Humanalbumin.

Die Lösung ist hyperonkotisch.

Sonstige Bestandteile:

Natrium 130–160 mmol/l

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, leicht visköse, fast farblose, gelbe, bernsteinfarbene oder grüne Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Wiederherstellung und Erhaltung des Kreislaufvolumens, wenn ein Volumendefizit festgestellt wurde und die Verwendung eines Kolloids angezeigt ist.

Die Wahl zwischen Humanalbumin und einem synthetischen Kolloid hängt vom klinischen Zustandsbild des einzelnen Patienten ab, basierend auf offiziellen Empfehlungen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Konzentration des Albuminpräparats, Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit sollten sich nach den individuellen Anforderungen des Patienten richten.

Dosierung

Die erforderliche Dosis hängt von der Körpermasse des Patienten, vom Schweregrad des Traumas oder der Krankheit sowie vom Fortbestand des Flüssigkeits- und Proteinverlusts ab. Die Dosis sollte anhand des Kreislaufvolumens und nicht anhand des Plasma-Albuminspiegels bestimmt werden.

Bei der Verabreichung von Humanalbumin sollte die hämodynamische Leistung regelmäßig überwacht werden; dazu gehört vor allem:

- arterieller Blutdruck und Puls
- zentraler Venendruck
- pulmonalarterieller Okklusionsdruck (POK)
- Harnproduktion
- Elektrolyte
- Hämatokrit/Hämoglobin
- Klinische Anzeichen eines Herz-Kreislauf-Versagens (z. B. Atemnot)
- Klinische Anzeichen eines Hirndruckanstiegs (z. B. Kopfschmerzen)

Art der Anwendung

Flexbumin 200 g/l kann direkt, oder in einer isotonen Lösung (z. B. 5%ige Glucose- oder

0,9%ige Kochsalzlösung) verdünnt, intravenös verabreicht werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit muss den individuellen Umständen und der Indikation angepasst werden.

Bei Austauschtransfusionen sollte die Infusionsgeschwindigkeit der Entnahmegeschwindigkeit angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Albuminpräparate oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Verdacht auf Reaktionen vom allergischen oder anaphylaktischen Typ erfordert den sofortigen Abbruch der Injektion. Bei Schock sind die Standardmaßnahmen zur Schockbehandlung einzuleiten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Albumin ist geboten, wenn eine Hypervolämie oder deren Folgen bzw. eine Hämodilution ein besonderes Risiko für den Patienten darstellen könnte. Beispiele für solche Situationen sind:

- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- Bluthochdruck,
- Ösophagusvarizen,
- Lungenödem,
- Gerinnungsstörungen,
- schwere Anämie,
- renale und postrenale Anurie.

Die kolloidosmotische Wirkung von Humanalbumin 200 g/l oder 250 g/l ist etwa viermal so stark wie jene von Blutplasma. Wenn konzentriertes Albumin verabreicht wird, ist daher besondere Vorsicht geboten, um eine entsprechende Hydratation des Patienten sicherzustellen. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, um eine Kreislaufüberlastung bzw. eine Hyperhydratation zu vermeiden.

Human Albumin Lösungen mit 200–250 g/l enthalten relativ geringe Mengen an Elektrolyten im Vergleich zu Human Albumin Lösungen mit 40–50 g/l. Bei der Verabreichung von Albumin sollten die Elektrolytwerte des Patienten überwacht (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung) und entsprechende Maßnahmen gesetzt werden, um das Elektrolytgleichgewicht wiederherzustellen bzw. zu erhalten. Flexbumin enthält 130–160 mmol/l Natrium. Das muss bei Patienten, die einer natrium-kontrollierten Diät unterliegen, in Betracht gezogen werden.

Albuminlösungen dürfen nicht mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden, da dies zur Hämolyse beim Patienten führen kann.

Werden relativ große Volumina substituiert, ist eine Überwachung der Gerinnung und des Hämatokrits erforderlich. Sorgfalt ist geboten, um eine ausreichende Substitution anderer Blutbestandteile (Gerinnungsfaktoren, Elektrolyte, Thrombozyten und Erythrozyten) sicherzustellen.

Werden Dosis und Infusionsgeschwindigkeit nicht an die Kreislaufsituation des Patienten angepasst kann eine Hypervolämie auftreten. Bei ersten Anzeichen einer kardiovaskulären Überlastung (Kopfschmerzen,

Atemnot, Jugularvenen-Stauung), eines erhöhten Blutdrucks oder eines erhöhten zentralen Venendrucks und eines Lungenödems muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen.

Es gibt keine bestätigten Berichte zur Übertragung infektiöser Agentien durch ein, mit etablierten Verfahren gemäß den Bestimmungen der Europäischen Pharmakopoe hergestelltes, Albumin.

Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Flexbumin 200 g/l mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren um die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine besonderen Wechselwirkungen von Humanalbumin mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Flexbumin 200 g/l während der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien etabliert. Die klinische Erfahrung bei der Anwendung von Albumin in der Schwangerschaft lassen jedoch keine auf schädigende Einflüsse auf die Schwangerschaft, den Fetus und das Neugeborene vermuten.

Die Auswirkungen von Albumin auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Tieren mit Flexbumin 200 g/l durchgeführt. Experimentelle Untersuchungen am Tier sind unzureichend, um die Sicherheit hinsichtlich der Reproduktion, der Embryonal- bzw. Fötalentwicklung und hinsichtlich des Verlaufs der Gestation zu bewerten. Humanalbumin ist jedoch ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien bewertet: sehr häufig (> 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000

| | sehr häufig | häufig | gelegentlich | selten | sehr selten |
|--|-------------|--------|--------------|----------------------------------|-------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | anaphylaktischer Schock |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | Übelkeit | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | flüchtige Hautrötungen, Rötungen | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | Fieber | |

bis < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis $1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle oben

Bei schweren Nebenwirkungen soll die Infusion abgebrochen und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

In Anwendungsbeobachtungen wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Diese Nebenwirkungen sind nach den MedDRA-Systemorganklassen mit absteigender Häufigkeit aufgelistet.

Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit/Allergische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystem: Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen

Herzkrankungen: Herzinfarkt, Herzflimmern, Tachykardie

Gefäßerkrankungen: niedriger Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Lungenödem, Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Nesselsucht, Juckreiz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Kältegefühl

Es gibt keine verfügbaren Daten über Nebenwirkungen aus Klinischen Prüfungen mit (humanem) Flexbumin.

Zur Sicherheit in Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4

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-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Durch die Verabreichung einer zu großen Dosis oder einer zu hohen Infusionsgeschwindigkeit kann es zur Hypervolämie kommen. Bei Auftreten der ersten klinischen Zeichen einer kardiovaskulären Überlastung

(Kopfschmerzen, Atemnot, Jugularvenen-Stauung), eines erhöhten Blutdrucks, eines erhöhten zentralen Venendrucks und Lungenödems muss die Infusion sofort abgebrochen und die hämodynamischen Parameter des Patienten genau überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plasmasubstitute und Plasmaproteinfractionen, ATC-Code: B05AA01

Humanalbumin ist quantitativ etwas mehr als der Hälfte des Gesamtproteins im Plasma und stellt etwa 10 % der Proteinsyntheseaktivität in der Leber dar.

Physikochemische Daten: Humanalbumin 200 g/l oder 250 g/l hat eine hyperonkotische Wirkung.

Die wichtigste physiologische Funktion des Albumins ist der Einfluss auf den onkotischen Druck des Blutes und die Transportfunktion. Albumin stabilisiert das zirkulierende Blutvolumen und transportiert Hormone, Enzyme, Arzneimittel und Toxine.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Unter normalen Bedingungen entspricht der Gesamtalbumingehalt des Körpers etwa 4–5 g/kg Körpergewicht und verteilt sich zu 40–45 % auf den intravaskulären und zu 55–60 % auf den extravaskulären Raum. Eine erhöhte Kapillardurchlässigkeit kann die Albuminkinetik verändern. Eine abnormale Verteilung kann bei schweren Verbrennungen oder septischem Schock auftreten.

Unter normalen Bedingungen beträgt die Halbwertszeit von Albumin etwa 19 Tage. Das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau wird normalerweise durch einen Feedback-Mechanismus erreicht. Die Elimination erfolgt primär intrazellulär und durch Lysosomproteasen.

Bei gesunden Probanden verlassen weniger als 10 % des infundierten Albumins den intravaskulären Raum in den ersten 2 Stunden nach der Infusion. Bei der Auswirkung auf das Plasmavolumen treten starke individuelle Schwankungen auf. Bei manchen Patienten bleibt das Plasmavolumen mehrere Stunden lang erhöht. In schweren Fällen kann jedoch das Albumin in großen Mengen und mit unvorhersehbarer Geschwindigkeit aus dem vaskulären Raum entweichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humanalbumin ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und hat die gleichen Eigenschaften wie das physiologische Albumin.

Untersuchungen am Tier zur Bestimmung der Toxizität von Einzeldosen sind von geringer Relevanz und erlauben nicht die Bestimmung toxischer bzw. letaler Dosen oder die Kalkulation der Dosis-Wirkungsbeziehung. Versuche zur Bestimmung der Toxizität von Mehrfachdosen sind wegen der Bildung von Antikörpern gegen das heterologe Protein am Tier nicht durchführbar.

Bisher konnten keine toxischen Effekte auf Embryonen oder Feten bzw. keine Karzinogenität oder Mutagenität in Verbindung mit Humanalbumin festgestellt werden.

Bei Untersuchungen am Tier wurden keine Anzeichen einer akuten Toxizität beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

| | |
|-----------------------------|---------|
| Natriumchlorid | 4,3 g/l |
| Natriumcaprylat | 2,7 g/l |
| Natrium-Acetyltryptophanat | 4,3 g/l |
| Wasser für Injektionszwecke | |

Die Gesamtmenge an Natriumionen beträgt 130–160 mmol/l

6.2 Inkompatibilitäten

Human Albumin Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme der unter Punkt 6.6 genannten Verdünnungsmittel), Vollblut oder Erythrozyten gemischt werden. Weiterhin sollte Humanalbumin nicht mit Proteinhydrolysaten (z. B. parenteralen Ernährungslösungen) oder Lösungen, die Alkohol enthalten, gemischt werden, da diese Mischungen Proteinausfällungen verursachen können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml oder 100 ml Lösung in einem Polyethylenbeutel mit einem Überleitungsstück (Polyethylen)

Packungsgrößen:

24 × 50 ml (2 Kartons mit 12 Einheiten oder 24 Einheiten einzeln verpackt)

12 × 100 ml (2 Kartons mit 6 Einheiten oder 12 Einheiten einzeln verpackt)

1 × 50 ml (Einzelpackung)

1 × 100 ml (Einzelpackung)

Es kann sein, dass sich nicht alle Packungsgrößen auf dem Markt befinden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung kann direkt, oder in einer isotonen Lösung (z.B. 5%ige Glucose- oder 0,9%ige Kochsalzlösung) verdünnt, intravenös verabreicht werden.

Albuminlösungen dürfen nicht mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden, da dies zur Hämolyse beim Patienten führen kann.

Bei Verabreichung von größeren Volumina sollte das Produkt vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden. Dies könnte auf eine Instabilität des Proteins oder auf Verunreinigungen der Lösung hinweisen.

Nur anwenden, wenn der Verschluss unbeschädigt ist. Sollten Lecks aufgetreten sein, verwerfen.

Nach dem Öffnen sollte das Produkt sofort verwendet werden. Nicht verbrauchte Arzneimittel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Deutschland GmbH
Edisonstraße 2
85716 Unterschleißheim
Tel.: 089/262077-011
Fax: 089/262077-012
E-Mail-Adresse: info.de@baxalta.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.03537.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:

24. Mai 2007

Datum der letzten Verlängerung:

29. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. SONSTIGE HINWEISE**Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen**

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweiz, Schweden, Tschechien und Vereinigte Staaten von Amerika.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt