

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen

50 mg/ml Plasmaproteine vom Menschen (davon mindestens 96 % Immunglobulin G), mit einem Gehalt an Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus von 100 E\*/ml

\* Einheiten des Referenzpräparates des Paul-Ehrlich-Institutes

Verteilung der IgG Subklassen (Näherungswerte):

IgG1 65%

IgG2 30%

IgG3 3%

IgG4 2%

Der Höchstgehalt an Immunglobulin A (IgA) beträgt 2.000 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare oder leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Tagesdosis: 1 ml pro kg Körpergewicht.

Mit der Verabreichung sollte am Tag der Transplantation begonnen werden. Im Falle einer Knochenmarktransplantation kann mit der Prophylaxe auch bis zu 10 Tage vor der Transplantation begonnen werden, insbesondere bei CMV-seropositiven Patienten. Insgesamt sollten mindestens 6 Tagesdosen im Abstand von 2 bis 3 Wochen gegeben werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht angegeben ist.

#### Art der Anwendung

Cytotect CP Biotest wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von zunächst 0,08 ml/kg KG/Std. über einen Zeitraum von 10 Minuten infundiert. Wird das Arzneimittel gut vertragen, kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,8 ml/kg KG/Std. erhöht und so für den Rest der Infusion belassen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwere Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau beachtet werden, und die Patienten müssen während der gesamten Dauer der Infusion kontrolliert und auf Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei

- einer hohen Infusionsgeschwindigkeit,
- Patienten, die zum ersten Mal Immunglobulin vom Menschen erhalten oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause.

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

- nicht überempfindlich gegen Immunglobulin vom Menschen sind indem das Arzneimittel anfangs langsam (0,08 ml/kg KG/Std.) verabreicht wird,
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig überwacht und auf Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals Immunglobulin vom Menschen erhalten, die bisher mit einem anderen Immunglobulin-Präparat behandelt wurden oder die eine längere Behandlungspause hatten, müssen während der gesamten Dauer der ersten Infusion sowie eine Stunde lang nach der ersten Infusion auf mögliche Nebenwirkungen beobachtet werden. Alle anderen Patienten sind mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Bei Auftreten einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit vermindert oder die Infusion abgesetzt werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab.

Bei einem Schock sind die aktuellen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

Bei allen Patienten erfordert die Immunglobulinbehandlung

- eine adäquate Hydratation vor Beginn der Immunglobulininfusion,
- Überwachung der Urinausscheidung,
- Überwachung des Serumkreatinin-Spiegels,
- Vermeiden der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika.

#### Überempfindlichkeit

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

Immunglobuline dürfen nicht bei Patienten mit einem selektiven IgA-Mangel eingesetzt

werden, wenn der IgA-Mangel die einzige problematische Anomalie ist.

Selten kann es durch Immunglobulingabe zu Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen kommen, selbst bei Patienten, die die Behandlung mit Immunglobulinen bisher gut vertragen haben.

#### Thromboembolie

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, apoplektischer Insult (Schlaganfall), Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass bei Risikopatienten die hohe Zufuhr von Immunglobulinen zu einer relativen Zunahme der Blutviskosität führt. Vorsicht ist angebracht bei der Verschreibung und Infusion von Immunglobulinen bei folgenden Personen: adipöse Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, bekannter Gefäßerkrankung oder thrombotischen Episoden, Patienten mit erworbenen oder erblichen thrombophilen Störungen, Patienten mit längerer körperlicher Immobilisation, Patienten mit schwerer Hypovolämie sowie Patienten mit Erkrankungen, welche die Viskosität des Blutes erhöhen.

IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden.

#### Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten beschrieben, die eine Therapie mit IVIg erhielten. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren erkannt, z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Im Falle einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollte ein Absetzen des Immunglobulin-Präparates erwogen werden.

Die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler zugelassener IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glucose und Maltose in Verbindung gebracht, jedoch war der Anteil der Präparate mit Saccharose als Stabilisator unverhältnismäßig hoch. Bei Risikopatienten kann die Anwendung von Immunglobulin-Präparaten ohne diese sonstigen Bestandteile erwogen werden. Cytotect CP Biotest enthält keine Saccharose, Glucose und Maltose.

IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für akutes Nierenversagen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst geringer Dosierung verabreicht werden.

#### Aseptisches Meningitis-Syndrom (AMS)

Fälle von aseptischer Meningitis (AMS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg-

Präparate) berichtet. Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit einer Pleozytose von bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm<sup>3</sup>, überwiegend der granulozytären Reihe, und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl häufig positiv. AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

#### Hämolytische Anämie

Intravenöse Immunglobuline (IVIg-Präparate) können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolsine wirken und *in vivo* eine Beladung der Erythrozyten mit Immunglobulin bewirken können, wodurch eine positive direkte Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Eine hämolytische Anämie kann sich infolge einer IVIg-Therapie aufgrund einer vermehrten Erythrozytensequestrierung entwickeln. Mit IVIg Behandelte sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8.).

#### Auswirkung auf serologische Untersuchungen

Nach Injektion eines Immunglobulins kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

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

Übertragbare Krankheitserreger  
 Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Arzneimitteln, 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 Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV) angesehen.

Die Viruseliminierung/ -inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie 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.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen. Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung mit Cytotec den Namen und die Chargenbezeichnung des Präparats zu dokumentieren, um auf diese Weise eine Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die für Erwachsene genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind auch bei Kindern und Jugendlichen zu beachten.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Attenuierte Lebendimpfstoffe:

Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von attenuierten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Arzneimittels ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr fortbestehen. Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Es ist davon auszugehen, dass die für Erwachsene aufgeführten Wechselwirkungen auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten können.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht, daher sollte es bei Schwangeren und stillenden Müttern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Intravenöse Immunglobulin-Präparate sind nachweislich plazentagängig, vermehrt im dritten Trimenon. Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

#### Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor Erregern mit mukosaler Eintrittspforte 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 einige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Cytotec CP

Biotest beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis sich diese zurückgebildet haben, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können unspezifische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, allergische Reaktionen, niedriger Blutdruck, Gelenkschmerzen und mäßige Schmerzen im unteren Rückenbereich auftreten.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen mit plötzlichem Blutdruckabfall, in Einzelfällen bis zum anaphylaktischen Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Anwendungen keine Reaktion gezeigt hat.

Fälle reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen wurden bei der Gabe von normalem Immunglobulin vom Menschen beobachtet. Reversible hämolytische Reaktionen wurden insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. Selten kann sich nach hochdosierter IVIg-Behandlung eine transfusionspflichtige hämolytische Anämie entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serumkreatinin-Spiegels und/oder ein akutes Nierenversagen wurden beobachtet.

Sehr selten treten folgende Komplikationen auf: thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.

Informationen zum Infektionsrisiko: siehe Abschnitt 4.4.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

#### **Kinder und Jugendliche**

Es wird davon ausgegangen, dass die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Nebenwirkungen hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schweregrad den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen entsprechen.

#### 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

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Reversible aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Reversible hämolytische Anämie/Hämolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen mit plötzlichem Blutdruckabfall, in Einzelfällen bis zum anaphylaktischen Schock, auch wenn der Patient bei früheren Anwendungen keine Reaktion gezeigt hat	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Niedriger Blutdruck	Gelegentlich
	Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombose	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Vorübergehende kutane Reaktion	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerzen, leichte Rückenschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber	Gelegentlich

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen Risiken wie z. B. eingeschränkte Herz- oder Nierenfunktion vorliegen, kann eine Überdosierung wie bei anderen intravenösen Immunglobulinen zu Flüssigkeitsüberladung und Hyperviskosität führen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spezifische Immunglobuline, ATC-Code: J06BB09

Cytotect CP Biotest ist eine Immunglobulin-Präparation aus Plasma von Spendern, die einen hohen Antikörper-Titer gegen Cytomegalie-Viren besitzen. Die IgG-Subklas-

senverteilung entspricht nahezu der des humanen Plasmas.

#### Kinder und Jugendliche

Es ist davon auszugehen, dass die pharmakodynamischen Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen dieselben sind, wie bei Erwachsenen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cytotect CP Biotest ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Verabreichung unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Es wird zwischen dem Plasma und der extravaskulären Flüssigkeit relativ rasch verteilt. Nach 3–5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulärem Kompartiment erreicht.

Cytotect CP Biotest hat eine Halbwertszeit von ca. 25 Tagen. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren, und zudem vom Krankheitsbild abhängen.

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

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-fetalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von und Interferenz mit Antikörpern nicht durchführbar.

Klinische Erfahrungen haben keine Hinweise auf tumorogene oder mutagene Effekte geliefert. Experimentelle Untersuchungen am Tier werden nicht für notwendig erachtet.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Infusion in Durchstechflaschen (Glasart II), mit Stopfen (Brombutyl) und Schutzkappe (Aluminium).

Originalpackung **[N 1]** mit einer Durchstechflasche zu 1.000 E/10 ml  
Originalpackung **[N 1]** mit einer Durchstechflasche zu 5.000 E/50 ml

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel soll vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmt werden.

Vor der Anwendung soll eine Sichtkontrolle des Präparates durchgeführt werden: Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent sein. Trübe Lösungen oder solche mit Bodensatz dürfen nicht verwendet werden!

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH  
Landsteinerstraße 5  
63303 Dreieich  
Deutschland

Tel.: +49 6103 801-0  
Fax: +49 6103 801-150  
Email: mail@biotest.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6a/96

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

04/01/2000, 04/01/2005, 04/01/2010

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. HERKUNFTSLÄNDER DES  
BLUTPLASMAS**

Deutschland, Österreich, Schweiz, Tschechi-  
sche Republik, Ungarn, USA.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt