

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen50 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 Mindestspiegel an Anti-Masern-IgG beträgt 4,5 IU/ml.

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 Immundefekterkrankungen (PID) mit eingeschränkter Antikörperproduktion
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder **nachgewiesenem Versagen**

spezifischer Antikörper (PSAF, *proven specific antibody failure*)* oder einem Serum-IgG-Spiegel <4 g/l

*PSAF = Nichterreichen eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe bei suszeptiblen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert oder nicht ratsam ist.

Die offiziellen Empfehlungen zur Anwendung von intravenösem humanem Immunglobulin in der prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe und in der aktiven Immunisierung sind ebenfalls zu beachten.

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 (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2)
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Immunglobulin (IVIg)-Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems verfügt.

Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei jedem Patienten kann in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion eine individuelle Dosisanpassung notwendig sein. Bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten muss die auf dem Körpergewicht basierende Dosis möglicherweise angepasst werden.

Folgende Dosierungsangaben können als Empfehlung gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten

Bei der Dosierung sollte ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des altersangepassten normalen Referenzbereichs der Population angestrebt werden. Nach Behandlungsbeginn werden 3-6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State-IgG-Spiegel) einzustellen. Die empfohlene einmal zu verabreichende Initialdosis liegt bei 0,4-0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg verabreicht alle 3-4 Wochen.

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

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Zur Reduktion der Häufigkeit von bakteriellen Infektionen kann es notwendig sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefekten (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle 3–4 Wochen.

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Die Dosis ist nach Bedarf anzupassen, um einen optimalen Schutz gegen Infektionen zu erreichen. Bei Patienten mit persistierender Infektion kann eine Erhöhung erforderlich sein. Eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektionsfrei bleibt.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe

Postexpositionelle Prophylaxe

Wenn ein suszeptibler Patient Masern ausgesetzt war, sollte mit einer Dosis von 0,4 g/kg, die so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition gegeben wird, ein Masern-Antikörperspiegel im Serum von > 240 mIU/ml für mindestens 2 Wochen erzielt werden. Die Serumspiegel sollten nach 2 Wochen überprüft und dokumentiert werden. Zur Aufrechterhaltung eines Serumspiegels von 240 mIU/ml kann möglicherweise die einmalige Gabe einer weiteren Dosis von 0,4 g/kg nach 2 Wochen erforderlich sein.

Wenn ein Patient mit PID/SID Masern ausgesetzt war und regelmäßig IVIg-Infusionen erhält, sollte die Anwendung einer zusätzlichen Dosis IVIg so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition in Erwägung gezogen werden. Mit einer Dosis von 0,4 g/kg sollte ein Serumspiegel von > 240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 2 Wochen erzielt werden.

Präexpositionelle Prophylaxe

Wenn bei einem Patienten mit PID/SID das Risiko einer künftigen Masernexposition besteht und er alle 3–4 Wochen eine IVIg-Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg erhält, sollte diese Dosis einmalig auf 0,53 g/kg erhöht werden. Damit sollte ein Serumspiegel von >240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 22 Tage nach der Infusion erzielt werden.

Immunmodulation:

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8–1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich für 2–5 Tage. Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (mögliche Wiederholung der Behandlung bei einem Rezidiv).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sind als Einzeldosis zu geben. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2–5 aufeinander folgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg, verteilt auf 1–2 aufeinander folgende Tage alle 3 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2–5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg alle 4 bis 8 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immunmangelkrankheiten	Initialdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekte (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe:		
Postexpositionelle Prophylaxe bei suszeptiblen Patienten	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, möglicherweise mit einmaliger Wiederholung nach 2 Wochen zur Aufrechterhaltung eines Masern-Antikörper-Serumspiegels > 240 mIU/ml
Postexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie eine Extradosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
Präexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,53 g/kg	Wenn ein Patient eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg alle 3-4 Wochen erhält, sollte diese Dosis einmal auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden
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	2 g/kg	Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage Alle 3 Wochen in aufgeteilten Dosen über 1 – 2 Tage

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage
	Erhaltungsdosis: 1 g/kg	Alle 2 – 4 Wochen
	oder	
	2 g/kg	Alle 4 – 8 Wochen in aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage

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 werden muss.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

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. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abzubrechen. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,1 ml/kg/min gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobulin vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Hereditäre 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.

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Anwendung eines IgA-haltigen Arzneimittels zu Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 in einer Behandlungseinrichtung mit kontrollierter Umgebung für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen und sicherzustellen, dass bei Auftreten von Problemen sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden kann. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- adäquate Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion.
- Überwachung der Harnproduktion.
- Überwachung des Serumkreatininspiegels.
- Vermeidung einer Begleittherapie mit Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abubrechen. Die erforderliche Behandlung ist von der Art und Schwere der Nebenwirkung abhängig.

Infusionsbedingte Reaktion

Mit der Infusionsgeschwindigkeit können verschiedene Nebenwirkungen verbunden sein, wie z. B. Kopfschmerz, Flush, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und während des gesamten Infusionszeitraums sorgfältig auf etwaige Symptome zu beobachten.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten

- bei Patienten, die das erste Mal mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, oder, in seltenen Fällen, wenn das Immunglobulin-Präparat gewechselt wird oder wenn ein langer Abstand zur vorausgegangenen Infusion besteht.

- bei Patienten mit einer aktiven Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaktische Reaktionen können auftreten bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, die Anti-IgA-Antikörper aufweisen.
- die eine vorausgegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

Im Falle eines Schocks ist eine medizinische Standardbehandlung für Schockzustände einzuleiten.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, apoplektischer Insult (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 Verordnung 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 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.

Die renalen Parameter sollten vor der Infusion von IVIg sowie in geeigneten Abständen beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen sollten IVIg-Produkte mit der niedrigstmöglichen Infusionsrate und der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht werden. 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.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg eine AMS aufgetreten ist. 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.

Patienten mit solchen Anzeichen und Symptomen sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung unterzogen werden, einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Meningitis-Ursachen auszuschließen.

Ein Abbruch der IVIg-Behandlung hat zu einer Remission der AMS innerhalb von mehreren Tagen ohne Folgeschäden geführt.

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).

Neutropenie/Leukopenie

Nach Behandlung mit IVIGs wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder Neutropenie-Episoden, manchmal schwerwiegend, berichtet. Diese treten in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen nach Gabe von IVIg auf und bilden sich innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die IVIg erhielten, wurde in einigen Fällen über ein akutes nicht-kardiogenes Lungenödem [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (*Transfusion Related Acute Lung Injury*; TRALI)] berichtet. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie gekennzeichnet. TRALI-Symptome entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion, häufig innerhalb von 1 – 2 Stunden. Daher müssen Patienten, die IVIg erhalten, diesbezüglich überwacht werden und die IVIg-Infusion muss bei pulmonalen Nebenwirkungen sofort abgebrochen werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige Versorgung auf der Intensivstation erfordert.

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach der Anwendung 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 unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen nicht-umhüllte Hepatitis-A-Viren 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 7,35 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 0,37 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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 Arzneimittels 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.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

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 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

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben

werden. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es sind keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

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

Nebenwirkungen durch normales Immunglobulin vom Menschen (nach abnehmender Häufigkeit) sind (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- Reversible hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten mit Blutgruppe A, B und AB, und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) ein plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, auch wenn der Patient keine Überempfindlichkeit gegenüber vorheriger Anwendung gezeigt hat
- (selten) vorübergehende Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes – Häufigkeit unbekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten von akuter Niereninsuffizienz
- Fälle transfusionsbedingter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Zu Sicherheitsinformationen hinsichtlich übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der unerwünschten Reaktionen

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- 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.

Quelle ist die Sicherheitsdatenbank von klinischen Studien und nach der Markteinführung durchgeführten Sicherheitsstudien an insgesamt 128 mit Flebogamma DIF 50 mg/ml behandelten Patienten (insgesamt 1318 Infusionen)

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Anomales Verhalten	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Migräne	Gelegentlich	Selten
	Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig
	Kardiovaskuläre Erkrankung	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Diastolische Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Systolische Hypertonie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hypotonie	Häufig	Häufig
	Diastolische Hypotonie	Häufig	Häufig
	Blutdruckschwankungen	Gelegentlich	Selten
	Flush	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis	Häufig	Gelegentlich
	Dyspnoe	Gelegentlich	Selten
	Asthma	Gelegentlich	Selten
	Epistaxis	Gelegentlich	Selten
	Husten mit Auswurf	Gelegentlich	Gelegentlich
	Husten	Gelegentlich	Selten
	Giemen	Häufig	Gelegentlich
	Kehlkopfschmerz	Gelegentlich	Selten
	Beschwerden an der Nase	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen im Oberbauch	Häufig	Gelegentlich
	Bauchschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag mit Jucken	Gelegentlich	Gelegentlich
	Kontaktdermatitis	Gelegentlich	Selten
	Urtikaria	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich
	Ausschlag	Gelegentlich	Selten
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Muskelschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	Selten
	Schmerzen in einer Extremität	Gelegentlich	Selten
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention	Gelegentlich	Selten

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Brustkorbschmerz	Gelegentlich	Selten
	peripheres Ödem	Gelegentlich	Selten
	Frösteln	Häufig	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schwäche	Gelegentlich	Selten
	Reaktion an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	Erythem an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Extravasat an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Juckreiz an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Entzündung an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Schwellung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Ödem an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Schmerzen an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Blutdruckanstieg	Gelegentlich	Selten
	Erhöhter systolischer Blutdruck	Häufig	Gelegentlich
	Erniedrigter systolischer Blutdruck	Gelegentlich	Gelegentlich
	Anstieg der Körpertemperatur	Häufig	Gelegentlich
	Alanin-Aminotransferase erhöht	Gelegentlich	Selten
	Positiver Coombs-Test	Häufig	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion	Gelegentlich	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 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.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich Kleinkindern, älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen (siehe Abschnitt 4.4).

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: Immenser 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 Immunmangelkrankheit (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

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe (siehe Hinweise)

Bei suszeptiblen Patienten wurden keine klinischen Studien zur *prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe* durchgeführt.

Flebogamma DIF 50 mg/ml erfüllt die Mindestspezifikation für den Masern-Antikörpertiter von 0,36 x CBER-Standard (Center for Biologics Evaluation and Research). Die Dosierung stützt sich auf pharmakokinetische Berechnungen, die Körpergewicht, Blutvolumen und die Halbwertszeit der Immunglobuline berücksichtigen. Diese Berechnungen sagen Folgendes voraus:

- Seruntiter nach 13,5 Tagen = 270 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg), dies bietet eine Sicherheitsmarge, die mehr als doppelt so hoch ist wie der WHO-Schutztiter von 120 mIU/ml
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg)
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (Dosis: 0,53 g/kg –präexpositionelle Prophylaxe).

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 oder mit anderen IVIg-Präparaten 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 Arzneimittel vor Gebrauch auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

MM.JJJJ

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

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 Mindestspiegel an Anti-Masern-IgG beträgt 9 IU/ml.

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 Immunmangelkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperproduktion
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder **nachgewiesenem Versagen spezifischer Antikörper (PSAF, *proven specific antibody failure*)*** oder einem Serum-IgG-Spiegel <4 g/l

*PSAF = Nichterreichen eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid Antigen-Impfstoffe.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe bei suszeptiblen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert oder nicht ratsam ist.

Die offiziellen Empfehlungen zur Anwendung von intravenösem humanem Immunglobulin in der prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe und in der aktiven Immunisierung sind ebenfalls zu beachten.

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 (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2)
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Immunglobulin (IVIg)-Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems verfügt.

Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei jedem Patienten kann in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion eine individuelle Dosisanpassung notwendig sein. Bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten muss die auf dem Körpergewicht basierende Dosis möglicherweise angepasst werden.

Folgende Dosierungsangaben können als Empfehlung gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten

Bei der Dosierung sollte ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des altersangepassten normalen Referenzbereichs der Population angestrebt werden. Nach Behandlungsbeginn werden 3-6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State-IgG-Spiegel) einzustellen. Die empfohlene einmal zu verabreichende Initialdosis liegt bei 0,4-0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg verabreicht alle 3-4 Wochen.

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

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Zur Reduktion der Häufigkeit von bakteriellen Infektionen kann es notwendig sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefekten (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle 3 -4 Wochen.

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Die Dosis ist nach Bedarf anzupassen, um einen optimalen Schutz gegen Infektionen zu erreichen. Bei Patienten mit persistierender Infektion kann eine Erhöhung erforderlich sein. Eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektionsfrei bleibt.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe

Postexpositionelle Prophylaxe

Wenn ein suszeptibler Patient Masern ausgesetzt war, sollte mit einer Dosis von 0,4 g/kg, die so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition gegeben wird, ein Masern-Antikörperspiegel im Serum von > 240 mIU/ml für mindestens 2 Wochen erzielt werden. Die Serumspiegel sollten nach 2 Wochen überprüft und dokumentiert werden. Zur Aufrechterhaltung eines Serumspiegels von 240 mIU/ml kann möglicherweise die einmalige Gabe einer weiteren Dosis von 0,4 g/kg nach 2 Wochen erforderlich sein.

Wenn ein Patient mit PID/SID Masern ausgesetzt war und regelmäßig IVIg-Infusionen erhält, sollte die Anwendung einer zusätzlichen Dosis IVIg so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition in Erwägung gezogen werden. Mit einer Dosis von 0,4 g/kg sollte ein Serumspiegel von > 240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 2 Wochen erzielt werden.

Präexpositionelle Prophylaxe

Wenn bei einem Patienten mit PID/SID das Risiko einer künftigen Masernexposition besteht und er alle 3-4 Wochen eine IVIg-Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg erhält, sollte diese Dosis einmalig auf 0,53 g/kg erhöht werden. Damit sollte ein Serumspiegel von >240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 22 Tage nach der Infusion erzielt werden.

Immunmodulation:

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8-1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich für 2 -5 Tage. Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (mögliche Wiederholung der Behandlung bei einem Rezidiv).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sind als Einzeldosis zu geben. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg, verteilt auf 1 – 2 aufeinanderfolgende Tage alle 3 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg alle 4 bis 8 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immunmangelkrankheiten	Initialdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekte (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe:		
<u>Postexpositionelle Prophylaxe bei suszeptiblen Patienten</u>	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, möglicherweise mit einmaliger Wiederholung nach 2 Wochen zur Aufrechterhaltung eines Masern-Antikörper-Serumspiegels > 240 mIU/ml
<u>Postexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID</u>	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie eine Extradosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
<u>Präexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID</u>	0,53 g/kg	Wenn ein Patient eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg alle 3-4 Wochen erhält, sollte diese Dosis einmal auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden.
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	2 g/kg	Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage Alle 3 Wochen in aufgeteilten Dosen über 1 – 2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage Alle 2 – 4 Wochen Alle 4 – 8 Wochen in aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage

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 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 werden muss.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

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. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abubrechen. Wird diese gut 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 (Immunglobulin vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Hereditäre 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.

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Anwendung eines IgA-haltigen Arzneimittels zu Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 in einer Behandlungseinrichtung mit kontrollierter Umgebung für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen und sicherzustellen, dass bei Auftreten von Problemen sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden kann. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- adäquate Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Harnproduktion
- Überwachung des Serumkreatininspiegels
- Vermeidung einer Begleittherapie mit Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5)

Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abubrechen.

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

Infusionsbedingte Reaktion

Mit der Infusionsgeschwindigkeit können verschiedene Nebenwirkungen verbunden sein, wie z. B. Kopfschmerz, Flush, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und während des gesamten Infusionszeitraums sorgfältig auf etwaige Symptome zu beobachten.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten

- bei Patienten, die das erste Mal mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, oder, in seltenen Fällen, wenn das Immunglobulin-Präparat gewechselt wird oder wenn ein langer Abstand zur vorausgegangenen Infusion besteht
- bei Patienten mit einer aktiven Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaktische Reaktionen können auftreten bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, die Anti-IgA-Antikörper aufweisen
- die eine vorausgegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben

Im Falle eines Schocks ist eine medizinische Standardbehandlung für Schockzustände einzuleiten.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, apoplektischer Insult (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.

Die renalen Parameter sollten vor der Infusion von IVIg sowie in geeigneten Abständen beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen sollten IVIg-Produkte mit der niedrigstmöglichen Infusionsrate und der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht werden. 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 sonstigen 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.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg eine AMS aufgetreten ist. 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.

Patienten mit solchen Anzeichen und Symptomen sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung unterzogen werden, einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Meningitis-Ursachen auszuschließen.

Ein Abbruch der IVIg-Behandlung hat zu einer Remission der AMS innerhalb von mehreren Tagen ohne Folgeschäden geführt.

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).

Neutropenie/Leukopenie

Nach Behandlung mit IVIGs wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder Neutropenie-Episoden, manchmal schwerwiegend, berichtet. Diese treten in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen nach Gabe von IVIg auf und bilden sich innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die IVIg erhielten, wurde in einigen Fällen über ein akutes nicht-kardiogenes Lungenödem [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (*Transfusion Related Acute Lung Injury*; TRALI)] berichtet. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie gekennzeichnet. TRALI-Symptome entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion, häufig innerhalb von 1 – 2 Stunden. Daher müssen Patienten, die IVIg erhalten, diesbezüglich überwacht werden und die IVIg-Infusion muss bei pulmonalen Nebenwirkungen sofort abgebrochen werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige Versorgung auf der Intensivstation erfordert.

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach der Anwendung 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 unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen nicht-umhüllte Hepatitis-A-Viren 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.

Natriumgehalt

Arzneimittel enthält weniger als 7,35 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 0,37 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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 Arzneimittels 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.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

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 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

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es sind keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

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

Die Nebenwirkungen durch normales Immunglobulin vom Menschen (nach abnehmender Häufigkeit) sind (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- Reversible hämolytische Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit Blutgruppe A, B und AB, und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) ein plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, auch wenn der Patient keine Überempfindlichkeit gegenüber vorheriger Anwendung gezeigt hat
- (selten) vorübergehende Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes - Häufigkeit unbekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten von akuter Niereninsuffizienz
- Fälle transfusionsbedingter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Zu Sicherheitsinformationen über übertragbare 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- 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.

Quelle ist die Sicherheitsdatenbank von klinischen Studien und nach der Markteinführung durchgeführten Sicherheitsstudien an insgesamt 160 mit Flebogamma DIF 100 mg/ml behandelten Patienten (insgesamt 915 Infusionen)

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis	Gelegentlich	Gelegentlich
	Harnwegsinfektion	Gelegentlich	Gelegentlich
	Grippe	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bizytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Leukopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	Gelegentlich
	Unruhe	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich
	Radikulopathie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Kopfschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig
	Tremor	Häufig	Gelegentlich
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Makulopathie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Konjunktivitis	Gelegentlich	Gelegentlich
	Photophobie	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig	Gelegentlich
	Oherschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Zyanose	Gelegentlich	Gelegentlich
	Tachykardie	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen	Thrombose	Gelegentlich	Gelegentlich
	Lymphödem	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Diastolische Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Systolische Hypertonie	Gelegentlich	Gelegentlich

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
	Hypotonie	Häufig	Häufig
	Hämatom	Gelegentlich	Gelegentlich
	Flush	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich
	Epistaxis	Gelegentlich	Gelegentlich
	Sinusschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hustensyndrom der oberen Atemwege	Gelegentlich	Gelegentlich
	Nasenverstopfung	Gelegentlich	Gelegentlich
	Giemen	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig	Gelegentlich
	Hämatemese	Gelegentlich	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Oberbauchschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Abdominalschmerz	Häufig	Gelegentlich
	Abdominale Beschwerden	Gelegentlich	Gelegentlich
	Aufgetriebenes Abdomen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Flatulenz	Häufig	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekchymose	Gelegentlich	Gelegentlich
	Purpura	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pruritus	Häufig	Gelegentlich
	Ausschlag	Häufig	Gelegentlich
	Erythem	Gelegentlich	Gelegentlich
	Palmares Erythem	Gelegentlich	Gelegentlich
	Akne	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hyperhidrose	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Muskelschmerzen	Häufig	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig	Häufig
	Nackenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen in einer Extremität	Häufig	Gelegentlich
	Muskuloskelettale Beschwerden	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gliederbeschwerden	Häufig	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	Häufig	Gelegentlich
	Muskelverspannung	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich
	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Brustkorbschmerz	Häufig	Gelegentlich
	Brustkorbbeschwerden	Häufig	Gelegentlich
	Peripheres Ödem	Häufig	Gelegentlich
	Frösteln	Häufig	Häufig
	Schüttelfrost	Sehr häufig	Häufig
	Unwohlsein	Häufig	Gelegentlich
	Kältegefühl	Häufig	Gelegentlich
	Ermüdung	Häufig	Gelegentlich
	Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Nervosität	Gelegentlich	Gelegentlich
	Reaktion an der Infusionsstelle	Häufig	Gelegentlich

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
	Erythem an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schmerzen an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Untersuchungen	Erniedrigtes Hämoglobin	Gelegentlich	Gelegentlich
	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig	Häufig
	Erhöhte Herzfrequenz	Häufig	Gelegentlich
	Erhöhter Blutdruck	Häufig	Gelegentlich
	Erhöhter systolischer Blutdruck	Häufig	Gelegentlich
	Erniedrigte Herzfrequenz	Gelegentlich	Gelegentlich
	Erniedrigter diastolischer Blutdruck	Häufig	Gelegentlich
	Erniedrigter systolischer Blutdruck	Gelegentlich	Gelegentlich
	Erhöhte Retikulozytenzahl	Gelegentlich	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Häufig	Gelegentlich
	Infusionsbedingte Reaktion	Gelegentlich	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 13 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich Kleinkindern, älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen (siehe Abschnitt 4.4).

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: Immunsera 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 immunthrombozytopenischer 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

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe (siehe Hinweise)

Bei suszeptiblen Patienten wurden keine klinischen Studien zur *prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe* durchgeführt.

Flebogamma DIF 100 mg/ml erfüllt die Mindestspezifikation für den Masern-Antikörpertiter von 0,36 x CBER-Standard (Center for Biologics Evaluation and Research). Die Dosierung stützt sich auf pharmakokinetische Berechnungen, die Körpergewicht, Blutvolumen und die Halbwertszeit der Immunglobuline berücksichtigen. Diese Berechnungen sagen Folgendes voraus:

- Seruntiter nach 13,5 Tagen = 270 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg), dies bietet eine Sicherheitsmarge, die mehr als doppelt so hoch ist wie der WHO-Schutztiter von 120 mIU/ml
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg)
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (Dosis: 0,53 g/kg –präexpositionelle Prophylaxe).

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 oder mit anderen IVIg-Präparaten 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 Arzneimittel vor Gebrauch auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

MM.JJJJ

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2,
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Spanien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Instituto Grifols, S.A.
Polígono Levante
Can Guasc, 2
E-08150 Parets del Vallès
Barcelona, Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (0,5 g)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 50 mg normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg), wovon mindestens 97% IgG sind.

0,5 g / 10 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

D-Sorbitol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/404/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (2,5 g, 5 g, 10 g und 20 g)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 50 mg normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg), wovon mindestens 97% IgG sind.

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 50 Mikrogramm/ml.

2,5 g / 50 ml

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

D-Sorbitol, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Information.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/404/002
EU/1/07/404/003
EU/1/07/404/004
EU/1/07/404/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (5 g, 10 g und 20 g)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 50 mg normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg), wovon mindestens 97% IgG sind.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

D-Sorbitol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

5 g / 100 ml

10 g / 200 ml

20 g / 400 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Zum Aufhängen hier ziehen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (0,5 g und 2,5 g)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 g / 10 ml
2,5 g / 50 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zum Aufhängen hier ziehen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (5 g, 10 g und 20 g)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg), wovon mindestens 97% IgG sind.

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 100 Mikrogramm/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

D-Sorbitol, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/404/006
EU/1/07/404/007
EU/1/07/404/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (5 g)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

5 g / 50 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Aufhängen hier ziehen
Zur intravenösen Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS****12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**DURCHSTECHFLASCHE ETIKETT (10 g and 20 g)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg), wovon mindestens 97% IgG sind.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

D-Sorbitol, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Aufhängen hier ziehen
Zur intravenösen Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Flebogamma DIF und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flebogamma DIF beachten?
3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Flebogamma DIF aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Flebogamma DIF und wofür wird es angewendet?

Was ist Flebogamma DIF?

Flebogamma DIF enthält normales Immunglobulin vom Menschen, ein hochgereinigtes Protein, das aus menschlichem Plasma (einem Bestandteil des Spenderblutes) gewonnen wird. Dieses Arzneimittel gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten intravenösen Immunglobuline. Diese werden zur Behandlung von Zuständen, bei denen das Abwehrsystem des Körpers nicht ausreichend arbeitet, eingesetzt.

Wofür wird Flebogamma DIF angewendet?

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), die nicht genügend Antikörper haben (Flebogamma DIF wird als Substitutionstherapie angewendet). Es gibt zwei Gruppen:

- Patienten mit primären Immunmangelkrankheiten (PID), einem angeborenen Mangel an Antikörpern (Gruppe 1)
- Patienten mit sekundären Immundefekten (SID), die an schweren oder wiederkehrenden Infektionen leiden, bei denen die antimikrobielle Behandlung nicht wirksam ist und die entweder an einem **nachgewiesenen spezifischen Antikörperversagen (PSAF, proven specific antibody failure)*** leiden oder deren Serum-IgG-Spiegel <4 g/l liegen (Gruppe 2)

*PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptidantigen-Impfstoffe.

Behandlung von infektionsanfälligen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), bei denen eine aktive Impfung gegen Masern nicht angezeigt oder nicht ratsam ist.

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre) mit bestimmten Autoimmunerkrankungen (Immunmodulation). Es gibt fünf Gruppen:

- Primäre Immuntrombozytopenie (ITP), ein Zustand bei dem die Anzahl der Blutplättchen im Blut stark reduziert ist. Blutplättchen spielen eine wichtige Rolle im Gerinnungsprozess und ein Absinken ihrer Zahl kann unerwünschte Blutungen und Blutergüsse zur Folge haben. Das Produkt wird angewendet bei Patienten mit hohem Risiko für Blutungen oder vor einem chirurgischen Eingriff zur Korrektur der Plättchenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom, bei dem das Immunsystem die Nerven schädigt und diese daran hindert, richtig zu arbeiten.
- Kawasaki-Syndrom (in diesem Fall in Verbindung mit einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure), eine Krankheit bei Kindern, bei der sich die Blutgefäße (Arterien) im Körper vergrößern.
- Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), eine seltene, fortschreitende Erkrankung, die zu Schwäche, Taubheit und Schmerzen in den Gliedmaßen und zu Ermüdung führt.
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN), eine seltene Erkrankung, die mit einer langsam fortschreitenden asymmetrischen Schwäche der Gliedmaßen ohne Verlust von Sinnesempfindungen einhergeht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flebogamma DIF beachten?

Flebogamma DIF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen normales Immunglobulin vom Menschen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht genügend Immunglobulin vom Typ IgA in Ihrem Blut haben und Antikörper gegen IgA entwickelt haben.
- wenn Sie Fruktoseintoleranz haben, einen ganz seltenen genetischen Defekt, bei dem das Enzym für den Abbau von Fruktose nicht produziert wird. Da bei Säuglingen und kleinen Kindern (0-2 Jahre) eine hereditäre Fruktoseintoleranz möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde und tödlich verlaufen kann, darf ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden (siehe besondere Warnhinweise zu sonstigem Bestandteil am Ende dieses Abschnitts).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Flebogamma DIF anwenden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei einer hohen Infusionsrate.
- wenn Sie Flebogamma DIF zum ersten Mal erhalten oder wenn Sie von einem anderen normalen Immunglobulin vom Menschen (IVIg) umgestellt wurden oder wenn Sie es längere Zeit (z.B. mehrere Wochen) nach der letzten Infusion erhalten. Sie werden noch eine Stunde nach der Infusion sorgfältig beobachtet, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen.

Allergische Reaktionen sind selten. Sie können insbesondere auftreten, wenn Sie nicht genügend Immunglobulin vom Typ IgA in Ihrem Blut haben und Antikörper gegen IgA entwickelt haben.

Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über ggf. vorliegende Besonderheiten und / oder Krankheiten, da bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut) eine Kontrolle erforderlich ist. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Folgendes für Sie zutrifft:

- Diabetes
- Bluthochdruck
- bekannte Gefäßerkrankung oder Thrombose
- Übergewicht
- geringes Blutvolumen
- Krankheiten, die zu erhöhter Blutviskosität führen
- Alter über 65 Jahre

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben und zum ersten Mal mit Flebogamma DIF behandelt werden, können Nierenprobleme auftreten.

Ihr Arzt wird die bei Ihnen bestehenden Risikofaktoren berücksichtigen und entsprechende Maßnahmen ergreifen, wie z.B. die Reduzierung der Infusionsrate oder das Absetzen der Behandlung.

Auswirkungen auf Bluttests

Nachdem Sie Flebogamma DIF erhalten haben, können die Ergebnisse bestimmter Blutuntersuchungen (serologische Tests) für eine bestimmte Zeit beeinträchtigt sein. Wird nach Verabreichung von Flebogamma DIF ein Bluttest bei Ihnen durchgeführt, so sollten Sie das Labor oder Ihren Arzt informieren, dass Sie dieses Arzneimittel erhalten haben.

Besonderer Sicherheitshinweis

Bei der Herstellung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, erfolgen bestimmte Maßnahmen, um die Übertragung von Infektionen auf Patienten zu verhindern. Diese beinhalten:

- die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern, um sicherzustellen, dass diejenigen, die ein Risiko aufweisen, Infektionen zu übertragen, ausgeschlossen werden;
- die Untersuchung jeder einzelnen Blut-/Plasmaspende und der Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen;
- die Aufnahme bestimmter Schritte in die Weiterverarbeitung von Blut oder Plasma, die Viren inaktivieren oder entfernen können.

Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für alle unbekannten oder neu auftauchenden Viren oder anderen Infektionstypen zu.

Die durchgeführten Maßnahmen werden sowohl für umhüllte Viren, wie das Human Immunodeficiency Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus, als auch für die nicht umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam erachtet.

Immunglobuline wurden bisher nicht mit Hepatitis-A- oder Parvovirus-B19-Infektionen in Zusammenhang gebracht. Dies ist möglicherweise auf die im Produkt enthaltenen schützenden Antikörper zurückzuführen.

Es wird dringend empfohlen, dass jedes Mal, wenn Sie Flebogamma DIF erhalten, der Name und die Chargennummer des Arzneimittels (die auf dem Etikett und dem Umkarton nach Ch.-B. genannt ist) dokumentiert werden, um eine Auflistung der verwendeten Chargen zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Während der Infusion von Flebogamma DIF sind die Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz) zu überwachen.

Anwendung von Flebogamma DIF zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben.
- Wirkungen auf Impfstoffe: Flebogamma DIF kann die Wirksamkeit bestimmter Impfstoffe (abgeschwächte Virus-Lebendimpfstoffe) reduzieren. Im Fall von Röteln, Mumps und Windpocken sollten bis zu 3 Monate nach Gabe dieses Produkts vergangen sein, bevor geimpft wird. Im Fall von Masern beträgt diese Zeit bis zu einem Jahr.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die Wasserausscheidung aus dem Körper erhöhen (Schleifendiuretika) sollte während der Behandlung mit Flebogamma DIF vermieden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können Reaktionen (z.B. Schwindelgefühl oder Übelkeit) während der Behandlung auftreten, die die Fähigkeit zum Fahren und zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Flebogamma DIF enthält Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Flebogamma DIF enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 7,35 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 100 ml. Dies entspricht 0,37 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?

Flebogamma DIF wird Ihnen als Infusion in eine Vene (intravenöse Anwendung) gegeben. Wenn Sie ein vollständiges Training durch das Krankenhauspersonal oder einen Arzt erhalten haben, so können Sie es selbst verabreichen. Sie müssen die Infusion exakt so durchführen, wie es Ihnen gezeigt wurde, um zu verhindern, dass Keime eintreten. Sie dürfen es selbst nie alleine verabreichen; es muss stets ein

Arzt oder medizinisches Fachpersonal anwesend sein, der bzw. Erfahrung mit der Zubereitung von Arzneimitteln, dem Umgang mit Kanülen, der Verabreichung von Arzneimitteln und der Überwachung von Nebenwirkungen hat.

Die Dosis, die Ihnen verabreicht wird, hängt von Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht ab und wird von Ihrem Arzt berechnet (siehe Abschnitt „Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal“ am Ende dieser Packungsbeilage).

Zu Beginn der Infusion wird Ihnen Flebogamma DIF mit einer langsamen Geschwindigkeit gegeben (0,01 - 0,02 ml/kg/min). Abhängig davon wie gut Sie sich fühlen, wird Ihr Arzt die Infusionsrate allmählich erhöhen (bis zu 0,1 ml/kg/min.).

Anwendung bei Kindern über 2 Jahren

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Dosis bei Kindern unterschiedlich zu der bei Erwachsenen ist, da die Dosierung abhängig von der Erkrankung und dem Körpergewicht des Kindes erfolgt.

Wenn Sie eine größere Menge von Flebogamma DIF erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Flebogamma DIF erhalten haben, als Sie sollten, nimmt Ihr Körper unter Umständen zu viel Flüssigkeit auf. Dies kann besonders dann passieren, wenn Sie ein Patient mit erhöhtem Risiko, z.B. ein älterer Patient oder ein Patient mit Herz- oder Nierenproblemen sind. Informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn die Infusion von Flebogamma DIF vergessen wurde

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker sofort und folgen Sie seinen Anweisungen. Es darf Ihnen nicht die doppelte Dosis verabreicht werden, wenn die vorherige Infusion vergessen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In seltenen Fällen und Einzelfällen wurden die folgenden Nebenwirkungen mit Immunglobulin-Präparaten berichtet. **Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen während oder nach der Infusion auftritt:**

- Plötzlicher Blutdruckabfall und - in Einzelfällen - anaphylaktischer Schock (Zeichen sind u.a. Ausschlag, Absinken des Blutdrucks, Herzklopfen, Keuchen, Husten, Niesen und Schwierigkeiten beim Atmen), auch wenn Sie keine Zeichen von Überempfindlichkeit bei früheren Anwendungen gezeigt haben;
- Fälle von vorübergehender nicht-infektiöser Hirnhautentzündung (Zeichen sind u.a. Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, steifer Nacken);
- Fälle von vorübergehendem Absinken der Zahl roter Blutkörperchen im Blut (reversible hämolytische Anämie/Hämolyse);
- Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen (unerwünschte Wirkung auf Ihre Haut);
- Anstieg des Serumkreatininspiegels (einem Test auf Nierenfunktion) und/oder akutes Nierenversagen (Zeichen sind Schmerzen im unteren Rücken, Ermüdung, Abnahme der Urinmenge);
- Thromboembolische Reaktionen wie Herzinfarkt (Engegefühl in der Brust und Empfindung, dass das Herz zu schnell schlägt), Schlaganfall (Muskelschwäche in Gesicht, Arm oder Bein, Schwierigkeit zu sprechen oder andere zu verstehen), Lungenembolie (Kurzatmigkeit,

Brustschmerz und Ermüdung) und tiefe Venenthrombose (Schmerz und Anschwellen in einer Extremität).

- Fälle von transfusionsbedingter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI), die zu Sauerstoffmangel (Hypoxie), Atemnot (Dyspnoe), beschleunigter Atmung (Tachypnoe), bläulicher Verfärbung der Haut und Schleimhäute infolge Sauerstoffmangels im Blut (Zyanose), Fieber und Blutdruckabfall (Hypotonie) führt.

Andere Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Infusionen betreffen):

- Kopfschmerz
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- Beschleunigter Herzschlag
- Erniedrigter Blutdruck

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Infusionen betreffen):

- Bronchitis
- Entzündung von Nase und Rachen
- Schwindelgefühl
- Erhöhter Blutdruck
- Blutdruckanstieg
- Pfeifendes Atemgeräusch (Giemen)
- Husten mit Auswurf
- Bauchschmerzen (auch Oberbauchschmerzen)
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Nesselsucht
- Juckreiz
- Ausschlag (auf der Haut)
- Rückenschmerzen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Schüttelfrost oder Frösteln
- Schmerzen
- Reaktion an der Injektionsstelle
- Positiver Coombs-Test
- Blutdruck erniedrigt

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Infusionen betreffen):

- Überempfindlichkeit (Hypersensitivität)
- Abnormales Verhalten
- Migräne
- Blutdruckschwankungen
- Erröten (Flush)
- Husten
- Asthma
- Atemnot
- Nasenbluten
- Nasenbeschwerden
- Kehlkopfschmerzen
- Kontaktdermatitis
- Starkes Schwitzen
- Ausschlag

- Muskelkrämpfe
- Nackenschmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Harnverhalt
- Ermüdung
- Brustkorbschmerzen
- Reaktionen an der Infusionsstelle (Erythem, Extravasation, Entzündung, Schmerzen)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen, Juckreiz und Schwellung)
- Peripheres Ödem
- Alanin-Aminotransferase (Leberenzym) erhöht

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es wurde festgestellt, dass der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzen, Fieber, erhöhter Herzfrequenz und niedrigem Blutdruck bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen war.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Flebogamma DIF aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „Verw. bis“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es trüb ist oder einen Bodensatz aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Flebogamma DIF enthält

- Der Wirkstoff ist normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg). Ein ml enthält 50 mg normales Immunglobulin vom Menschen, wovon mindestens 97% IgG sind.

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

Die prozentuale IgG-Subklassenverteilung liegt bei ungefähr 66,6% IgG₁, 28,5% IgG₂, 2,7% IgG₃ und 2,2% IgG₄. Es enthält Spuren von IgA (weniger als 50 Mikrogramm/ml).

- Die sonstigen Bestandteile sind Sorbitol und Wasser für Injektionszwecke (weitere Information über sonstige Bestandteile siehe Abschnitt 2).

Wie Flebogamma DIF aussieht und Inhalt der Packung

Flebogamma DIF ist eine Infusionslösung. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

Flebogamma DIF wird als 0,5 g/10 ml, 2,5 g/50 ml, 5 g/100 ml, 10 g/200 ml und 20 g/400 ml angeboten.

Verpackungseinheit ist jeweils eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (für weitere Information siehe Abschnitt 3):

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei jedem Patienten kann in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion eine individuelle Dosisanpassung notwendig sein. Bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten muss die auf dem Körpergewicht basierende Dosis möglicherweise angepasst werden. Folgende Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immundefizienzkrankheiten	Initialdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekte	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe:		
Postexpositionelle Prophylaxe bei suszeptiblen Patienten	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, möglicherweise mit einmaliger Wiederholung nach 2 Wochen zur Aufrechterhaltung eines Masern- Antikörper-Serumspiegels > 240 mIU/ml
Postexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie eine Extradosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
Präexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,53 g/kg	Wenn ein Patient eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg alle 3-4 Wochen erhält, sollte diese Dosis einmal auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden.
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	2 g/kg	Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage Alle 3 Wochen in aufgeteilten Dosen über 1 – 2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 - 5 aufeinanderfolgende Tage Alle 2 – 4 Wochen Alle 4 – 8 Wochen in aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage

Während der ersten 30 Minuten sollte Flebogamma DIF mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01 - 0,02 ml/kg/min intravenös infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,1 ml/kg/min gesteigert werden.

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.

Kinder und Jugendliche

Da die Dosierung für jede Indikation nach dem Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Erfolg der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, ist nicht davon auszugehen, dass die Dosierung bei Kindern unterschiedlich zu der bei Erwachsenen ist.

Inkompatibilitäten

Flebogamma DIF darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen gemischt werden. Es sollte über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) bringen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Flebogamma DIF nicht verwenden, wenn die Lösung trüb ist oder einen Bodensatz aufweist.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Flebogamma DIF und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flebogamma DIF beachten?
3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Flebogamma DIF aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Flebogamma DIF und wofür wird es angewendet?

Was ist Flebogamma DIF?

Flebogamma DIF enthält normales Immunglobulin vom Menschen, ein hochgereinigtes Protein, das aus menschlichem Plasma (einem Bestandteil des Spenderblutes) gewonnen wird. Dieses Arzneimittel gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten intravenösen Immunglobuline. Diese werden zur Behandlung von Zuständen, bei denen das Abwehrsystem des Körpers nicht ausreichend arbeitet, eingesetzt.

Wofür wird Flebogamma DIF angewendet?

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), die nicht genügend Antikörper haben (Flebogamma DIF wird als Substitutionstherapie angewendet). Es gibt zwei Gruppen:

- Patienten mit primären Immunmangelkrankheiten (PID), einem angeborenen Mangel an Antikörpern (Gruppe 1)
- Patienten mit sekundären Immundefekten (SID), die an schweren oder wiederkehrenden Infektionen leiden, bei denen die antimikrobielle Behandlung nicht wirksam ist und die entweder an einem **nachgewiesenen spezifischen Antikörperversagen (PSAF, proven specific antibody failure)*** leiden oder deren Serum-IgG-Spiegel <4 g/l liegen (Gruppe 2)

*PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptidantigen-Impfstoffe.

Behandlung von infektionsanfälligen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre), bei denen eine aktive Impfung gegen Masern nicht angezeigt oder nicht ratsam ist.

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre) mit bestimmten Autoimmunerkrankungen (Immunmodulation). Es gibt fünf Gruppen:

- Primäre Immunthrombozytopenie (ITP), ein Zustand bei dem die Anzahl der Blutplättchen im Blut stark reduziert ist. Blutplättchen spielen eine wichtige Rolle im Gerinnungsprozess und ein Absinken ihrer Zahl kann unerwünschte Blutungen und Blutergüsse zur Folge haben. Das Produkt wird angewendet bei Patienten mit hohem Risiko für Blutungen oder vor einem chirurgischen Eingriff zur Korrektur der Plättchenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom, bei dem das Immunsystem die Nerven schädigt und diese daran hindert, richtig zu arbeiten.
- Kawasaki-Syndrom, (in diesem Fall in Verbindung mit einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure), eine Krankheit bei Kindern, bei der sich die Blutgefäße (Arterien) im Körper vergrößern.
- Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP), eine seltene, fortschreitende Erkrankung, die zu Schwäche, Taubheit und Schmerzen in den Gliedmaßen und zu Ermüdung führt.
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN), eine seltene Erkrankung, die mit einer langsam fortschreitenden asymmetrischen Schwäche der Gliedmaßen ohne Verlust von Sinnesempfindungen einhergeht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flebogamma DIF beachten?

Flebogamma DIF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen normales Immunglobulin vom Menschen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht genügend Immunglobulin vom Typ IgA in Ihrem Blut haben und Antikörper gegen IgA entwickelt haben.
- wenn Sie Fruktoseintoleranz haben, einen ganz seltenen genetischen Defekt, bei dem das Enzym für den Abbau von Fruktose nicht produziert wird. Da bei Säuglingen und kleinen Kindern (0-2 Jahre) eine hereditäre Fruktoseintoleranz möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde und tödlich verlaufen kann, darf ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden (siehe besondere Warnhinweise zu sonstigem Bestandteil am Ende dieses Abschnitts).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Flebogamma DIF anwenden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei einer hohen Infusionsrate
- wenn Sie Flebogamma DIF zum ersten Mal erhalten oder wenn Sie von einem anderen normalen Immunglobulin vom Menschen (IVIg) umgestellt wurden oder wenn Sie es längere Zeit (z.B. mehrere Wochen) nach der letzten Infusion erhalten. Sie werden noch eine Stunde nach der Infusion sorgfältig beobachtet, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen.

Allergische Reaktionen sind selten. Sie können insbesondere auftreten, wenn Sie nicht genügend Immunglobulin vom Typ IgA in Ihrem Blut haben und Antikörper gegen IgA entwickelt haben.

Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über ggf. vorliegende Besonderheiten und / oder Krankheiten, da bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut) eine Kontrolle erforderlich ist. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Folgendes für Sie zutrifft:

- Diabetes
- Bluthochdruck
- bekannte Gefäßerkrankung oder Thrombose
- Übergewicht
- geringes Blutvolumen
- Krankheiten, die zu erhöhter Blutviskosität führen
- Alter über 65 Jahre

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben und zum ersten Mal mit Flebogamma DIF behandelt werden, können Nierenprobleme auftreten.

Ihr Arzt wird die bei Ihnen bestehenden Risikofaktoren berücksichtigen und entsprechende Maßnahmen ergreifen, wie z.B. die Reduzierung der Infusionsrate oder das Absetzen der Behandlung.

Auswirkungen auf Bluttests

Nachdem Sie Flebogamma DIF erhalten haben, können die Ergebnisse bestimmter Blutuntersuchungen (serologische Tests) für eine bestimmte Zeit beeinträchtigt sein. Wird nach Verabreichung von Flebogamma DIF ein Bluttest bei Ihnen durchgeführt, so sollten Sie das Labor oder Ihren Arzt informieren, dass Sie dieses Arzneimittel erhalten haben.

Besonderer Sicherheitshinweis

Bei der Herstellung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, erfolgen bestimmte Maßnahmen, um die Übertragung von Infektionen auf Patienten zu verhindern. Diese beinhalten:

- die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern, um sicherzustellen, dass diejenigen, die ein Risiko aufweisen, Infektionen zu übertragen, ausgeschlossen werden;
- die Untersuchung jeder einzelnen Blut-/Plasmaspende und der Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen;
- die Aufnahme bestimmter Schritte in die Weiterverarbeitung von Blut oder Plasma, die Viren inaktivieren oder entfernen können.

Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für alle unbekannten oder neu auftauchenden Viren oder anderen Infektionstypen zu.

Die durchgeführten Maßnahmen werden sowohl für umhüllte Viren, wie das Human Immunodeficiency Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus, als auch für die nicht umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam erachtet.

Immunglobuline wurden bisher nicht mit Hepatitis-A- oder Parvovirus-B19-Infektionen in Zusammenhang gebracht. Dies ist möglicherweise auf die im Produkt enthaltenen schützenden Antikörper zurückzuführen.

Es wird dringend empfohlen, dass jedes Mal, wenn Sie Flebogamma DIF erhalten, der Name und die Chargennummer des Arzneimittels (die auf dem Etikett und dem Umkarton nach Ch.-B. genannt ist) dokumentiert werden, um eine Auflistung der verwendeten Chargen zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Während der Infusion von Flebogamma DIF sind die Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz) zu überwachen.

Anwendung von Flebogamma DIF zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben.
- Wirkungen auf Impfstoffe: Flebogamma DIF kann die Wirksamkeit bestimmter Impfstoffe (abgeschwächte Virus-Lebendimpfstoffe) reduzieren. Im Fall von Röteln, Mumps und Windpocken sollten bis zu 3 Monate nach Gabe dieses Produkts vergangen sein, bevor geimpft wird. Im Fall von Masern beträgt diese Zeit bis zu einem Jahr.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die Wasserausscheidung aus dem Körper erhöhen (Schleifendiuretika) sollte während der Behandlung mit Flebogamma DIF vermieden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können Reaktionen (z.B. Schwindel oder Übelkeit) während der Behandlung auftreten, die die Fähigkeit zum Fahren und zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Flebogamma DIF enthält Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Flebogamma DIF enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 7,35 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 100 ml. Dies entspricht 0,37 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?

Flebogamma DIF wird Ihnen als Infusion in eine Vene (intravenöse Anwendung) gegeben. Wenn Sie ein vollständiges Training durch das Krankenhauspersonal oder einen Arzt erhalten haben, so können Sie es selbst verabreichen. Sie müssen die Infusion exakt so durchführen, wie es Ihnen gezeigt wurde, um zu verhindern, dass Keime eintreten. Sie dürfen es selbst nie alleine verabreichen; es muss stets ein

Arzt oder medizinisches Fachpersonal anwesend sein, der bzw. Erfahrung mit der Zubereitung von Arzneimitteln, dem Umgang mit Kanülen, der Verabreichung von Arzneimitteln und der Überwachung von Nebenwirkungen hat.

Die Dosis, die Ihnen verabreicht wird, hängt von Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht ab und wird von Ihrem Arzt berechnet (siehe Abschnitt „Informationen für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal“ am Ende dieser Packungsbeilage).

Zu Beginn der Infusion wird Ihnen Flebogamma DIF mit einer langsamen Geschwindigkeit gegeben (0,01 ml/kg/min). Abhängig davon wie gut Sie sich fühlen, wird Ihr Arzt die Infusionsrate allmählich erhöhen (bis zu 0,08 ml/kg/min).

Anwendung bei Kindern über 2 Jahren

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Dosis bei Kindern unterschiedlich zu der bei Erwachsenen ist, da die Dosierung abhängig von der Erkrankung und dem Körpergewicht des Kindes erfolgt.

Wenn Sie eine größere Menge Flebogamma DIF erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Flebogamma DIF erhalten haben, als Sie sollten, nimmt Ihr Körper unter Umständen zu viel Flüssigkeit auf. Dies kann besonders dann passieren, wenn Sie ein Patient mit erhöhtem Risiko, z.B. ein älterer Patient oder ein Patient mit Herz- oder Nierenproblemen sind. Informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn die Infusion von Flebogamma DIF vergessen wurde

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker sofort und folgen Sie seinen Anweisungen.

Es darf Ihnen nicht die doppelte Dosis verabreicht werden, wenn die vorherige Infusion vergessen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In seltenen Fällen und in Einzelfällen wurden die folgenden Nebenwirkungen mit Immunglobulin-Präparaten berichtet. **Begeben Sie sich umgehend in ärztliche Behandlung, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen während oder nach der Infusion auftritt:**

- Plötzlicher Blutdruckabfall und - in Einzelfällen - anaphylaktischer Schock (Zeichen sind u.a. Ausschlag, Absinken des Blutdrucks, Herzklopfen, Keuchen, Husten, Niesen und Schwierigkeiten beim Atmen), auch wenn Sie keine Zeichen von Überempfindlichkeit bei früheren Anwendungen gezeigt haben;
- Fälle von vorübergehender nicht-infektiöser Hirnhautentzündung (Zeichen sind u.a. Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, steifer Nacken);
- Fälle von vorübergehendem Absinken der Zahl roter Blutkörperchen im Blut (reversible hämolytische Anämie/Hämolyse);
- Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen (unerwünschte Wirkung auf Ihre Haut);
- Anstieg des Serumkreatininspiegels (einem Test auf Nierenfunktion) und/oder akutes Nierenversagen (Zeichen sind Schmerzen im unteren Rücken, Ermüdung, Abnahme der Urinmenge);
- Thromboembolische Reaktionen wie Herzinfarkt (Engegefühl in der Brust und Empfindung, dass das Herz zu schnell schlägt), Schlaganfall (Muskelschwäche in Gesicht, Arm oder Bein, Schwierigkeit zu sprechen oder andere zu verstehen), Lungenembolie (Kurzatmigkeit, Brustschmerz und Ermüdung) und tiefe Venenthrombose (Schmerz und Anschwellen in einer Extremität).

- Fälle von transfusionsbedingter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI), die zu Sauerstoffmangel (Hypoxie), Atemnot (Dyspnoe), beschleunigter Atmung (Tachypnoe), bläulicher Verfärbung der Haut und Schleimhäute infolge Sauerstoffmangels im Blut (Zyanose), Fieber und Blutdruckabfall (Hypotonie) führt.

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Infusionen betreffen):

- Kopfschmerz

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Infusionen betreffen):

- Beschleunigter Herzschlag
- Erniedrigter Blutdruck
- Fieber (erhöhte Körpertemperatur)
- Schüttelfrost oder Frösteln
- Übelkeit
- Erbrechen
- Rückenschmerzen
- Muskelschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Infusionen betreffen):

- Überempfindlichkeit (Hypersensitivität)
- Grippe
- Schwindel
- Zittern
- Lichtempfindlichkeit
- Schwindel
- Erhöhter Blutdruck
- pfeifendes Atemgeräusch (Giemen)
- Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen)
- Durchfall
- Blähungen
- Juckreiz
- Ausschlag
- Gliederbeschwerden
- Muskelkrämpfe und Muskelverspannung
- Nackenschmerzen
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Brustkorbbeschwerden/Brustkorbschmerzen
- Ermüdung
- Kältegefühl
- Unwohlsein
- Peripheres Ödem
- Erhöhte Herzschlagfrequenz
- Prellung
- Harnwegsinfektion
- Aseptische (nicht-infektiöse) Hirnhautentzündung (Meningitis)
- Rote und weiße Blutkörperchen im Blut verringert
- Appetitlosigkeit
- Schlaflosigkeit
- Wurzelirritationssyndrom (Schmerzen im Nacken oder Rücken oder andere Symptome von Taubheit, Kribbeln und Schwäche in Armen oder Beinen)
- Vorübergehende Bewusstlosigkeit
- Bindehautentzündung

- Störung der Makula der Netzhaut der Augen
- Verschwommenes Sehen
- Ohrschmerzen
- Bläuliche Verfärbung der Haut (Zyanose)
- Blutdruck erhöht oder erniedrigt
- Erröten (Flush)
- Bluterguss (Hämatom)
- Thrombose
- Lymphödem
- Atemnot
- Nasenbluten
- Vermehrtes Nasensekret (Postnasal-drip-Syndrom)
- Sinusschmerzen
- Hustensyndrom der oberen Atemwege
- Bauchbeschwerden und aufgetriebener Bauch
- Mundtrockenheit
- Erbrechen von Blut
- Akne
- Haarausfall
- Starkes Schwitzen
- Großer Bluterguss auf der Haut (Ekchymose)
- Hautrötung (Erythem)
- Gelenkschmerzen
- Beschwerden des Bewegungsapparats
- Infusionsreaktion und Reaktion an der Infusionsstelle (mit Rötung oder Schmerz an Infusionsstelle)
- Nervosität
- Grippeähnliche Erkrankung
- Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit
- Hämoglobin erniedrigt
- Retikulozytenzahl erhöht
- Herzfrequenz erniedrigt

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es wurde festgestellt, dass der Anteil von Patienten mit Kopfschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, niedrigem Blutdruck, Herzfrequenzanstieg und Rückenschmerzen bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen war. Über Sauerstoffmangel im Blut (Zyanose) wurde bei einem Kind, jedoch nicht bei Erwachsenen berichtet.

Nebenwirkungen können durch den Wechsel zu Flebogamma DIF 50 mg/ml verringert werden. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, falls bei Ihnen vermehrt Nebenwirkungen auftreten sollten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Flebogamma DIF aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „Verw. bis.“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es trüb ist oder einen Bodensatz aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Flebogamma DIF enthält

- Der Wirkstoff ist normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg). Ein ml enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen, wovon mindestens 97% IgG sind.

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

Die prozentuale IgG-Subklassenverteilung liegt bei ungefähr 66,6% IgG₁, 27,9% IgG₂, 3,0% IgG₃ und 2,5% IgG₄. Es enthält Spuren von IgA (weniger als 100 Mikrogramm/ml).

- Die sonstigen Bestandteile sind Sorbitol und Wasser für Injektionszwecke (weitere Information über sonstige Bestandteile siehe Abschnitt 2).

Wie Flebogamma DIF aussieht und Inhalt der Packung

Flebogamma DIF ist eine Infusionslösung. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

Flebogamma DIF wird als 5 g/50 ml, 10 g/100 ml und 20 g/200 ml angeboten.

Verpackungseinheit ist jeweils eine Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**AT/BE/BG/EE/ES/HR/HU/IE/LV/
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)**
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CY/EL
Instituto Grifols, S.A.
Τηλ: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (für weitere Information siehe Abschnitt 3):

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei jedem Patienten kann in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion eine individuelle Dosisanpassung notwendig sein. Bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten muss die auf dem Körpergewicht basierende Dosis möglicherweise angepasst werden. Folgende Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immundefekte	Initialdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekte	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe:		
Postexpositionelle Prophylaxe bei suszeptiblen Patienten	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, möglicherweise mit einmaliger Wiederholung nach 2 Wochen zur Aufrechterhaltung eines Masern-Antikörper-Serumspiegels > 240 mIU/ml
Postexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie eine Extradosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
Präexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,53 g/kg	Wenn ein Patient eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg alle 3-4 Wochen erhält, sollte diese Dosis einmal auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
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	2 g/kg	Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage Alle 3 Wochen in aufgeteilten Dosen über 1 – 2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage Alle 2 – 4 Wochen Alle 4 – 8 Wochen in aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage

Während der ersten 30 Minuten sollte Flebogamma DIF 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.

Kinder und Jugendliche

Da die Dosierung für jede Indikation nach dem Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Erfolg der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, ist nicht davon auszugehen, dass die Dosierung bei Kindern unterschiedlich zu der bei Erwachsenen ist.

Inkompatibilitäten

Flebogamma DIF darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen gemischt werden. Es sollte über einen separaten intravenösen Zugang verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

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.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) bringen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Flebogamma DIF nicht verwenden, wenn die Lösung trüb ist oder einen Bodensatz aufweist.

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