

## **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 Menschen .....50 mg  
(Reinheit von mindestens 97% IgG)

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

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

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

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

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

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG<sub>1</sub> 66,6 %

IgG<sub>2</sub> 28,5 %

IgG<sub>3</sub> 2,7 %

IgG<sub>4</sub> 2,2 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 50 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus menschlichem Spenderplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml enthält 50 mg D-Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

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

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären 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

#### 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**

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

##### Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei 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.

##### 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 bis 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 drei bis vier 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 bis 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.

##### Sekundäre Immundefekte (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)

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

### Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

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

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

### Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (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:

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Häufigkeit der Injektionen</b>
<u>Substitutionstherapie:</u>		
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
<u>Immunmodulation:</u>		
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

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Häufigkeit der Injektionen</b>
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg  Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage  Alle 3 Wochen 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 50 mg/ml ist bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

#### 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).

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**

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

**Bei Personen mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, entwickelt sich eine spontane Aversion gegen Nahrungsmittel, die Fruktose enthalten. Diese kann mit dem Auftreten von Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinalen Störungen, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme einhergehen. Deshalb muss bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erfasst werden, bevor Flebogamma DIF verabreicht werden kann. Im Fall einer versehentlichen Verabreichung und Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen werden und ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt werden. Die Organfunktionen müssen mittels intensivtherapeutischer Behandlung stabilisiert werden.**

**Eine Beeinflussung der Bestimmung des Blutglukosespiegels ist nicht zu erwarten.**

##### *Rückverfolgbarkeit*

*Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind Bezeichnung und Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig aufzuzeichnen.*

##### *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 im Krankenhaus für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

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

##### **Infusionsreaktion**

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 unbehandelten 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 aseptische Meningitis in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg 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 mm<sup>3</sup>, 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 unbekannt 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 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche mit 10 ml, 50 ml, 100 ml und 200 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 29,41 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 400 ml, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Allerdings kann der Patient je nach benötigter Dosis mehr als 1 Durchstechflasche erhalten.

#### Kinder und Jugendliche

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

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

#### Virus-Lebendimpfstoffe

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

#### 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 und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Für IVIg-Produkte wurde gezeigt, dass sie die Plazenta passieren, insbesondere während des letzten Drittels der Schwangerschaft. Die klinische Erfahrung mit

Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

#### Stillzeit

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

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

**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	Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
	Migräne	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig
	Kardiovaskuläre Erkrankung	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Diastolische Hypotonie, Hypotonie	Häufig	Häufig
	Diastolische Hypertonie, Hypertonie		Gelegentlich
	Systolische Hypertonie	Gelegentlich	Selten
	Blutdruckschwankungen, Flush		Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis, Giemen	Häufig	Gelegentlich
	Husten mit Auswurf	Gelegentlich	Gelegentlich
	Asthma, Husten, Dyspnoe, Epistaxis, Beschwerden an der Nase, Kehlkopfschmerz		Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus, Ausschlag mit Jucken	Gelegentlich	
	Kontaktdermatitis, Hyperhidrosis, Ausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Frösteln, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen, Schüttelfrost	Häufig	Gelegentlich
	Schwäche, Brustkorbschmerz, Erythem an der Infusionsstelle, Extravasat an der Infusionsstelle, Entzündung an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, peripheres Ödem	Gelegentlich	Selten

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Untersuchungen	Erhöhter systolischer Blutdruck, Anstieg der Körpertemperatur, Positiver Coombs-Test	Häufig	Gelegentlich
	Erniedrigter systolischer Blutdruck	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alanin-Aminotransferase erhöht, Blutdruckanstieg		Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion	Gelegentlich	Gelegentlich
Produktprobleme	Verschiebung der Kanüle	Gelegentlich	Selten

#### 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 ( $\leq 17$  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 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: Sera und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich funktionell intaktes Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

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

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

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

Drei klinische Studien wurden mit Flebogamma DIF durchgeführt, zwei zur Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer Immundefizienz (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 immuntrombozytopenischer Purpura.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3 - 5 Tagen erreicht.

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

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

D-Sorbitol

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln 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 Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/404/001-005

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

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):

IgG<sub>1</sub> 66,6%

IgG<sub>2</sub> 27,9%

IgG<sub>3</sub> 3,0%

IgG<sub>4</sub> 2,5%

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 100 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus menschlichem Spenderplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml enthält 50 mg D-Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

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

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären 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.



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

- Primärer Immuntrombozytopenie (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**

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

#### Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei 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.

#### Substitutionstherapie bei primären Immundefekterkrankungen

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 bis 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 drei bis vier 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 bis 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.

#### Sekundäre Immundefekte (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)

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

#### Primäre Immuntrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8-1 g/kg am ersten Tag; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden.

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

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

### Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (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:

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Häufigkeit der Injektionen</b>
<u>Substitutionstherapie:</u>		
Primäre Immundefekterkrankungen	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
<u>Immunmodulation:</u>		
Primäre Immundefekterkrankungen	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

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Häufigkeit der Injektionen</b>
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg  Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2 – 5 Tage  Alle 3 Wochen 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 wird.

#### 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 abzubrechen. 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).

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

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

**Bei Personen mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, entwickelt sich eine spontane Aversion gegen Nahrungsmittel, die Fruktose enthalten. Diese kann mit dem Auftreten von Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinalen Störungen, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme einhergehen. Deshalb muss bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erfasst werden, bevor Flebogamma DIF verabreicht werden kann. Im Fall einer versehentlichen Verabreichung und Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen werden und ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt werden. Die Organfunktionen müssen mittels intensivtherapeutischer Behandlung stabilisiert werden.**

**Eine Beeinflussung der Bestimmung des Blutglukosespiegels ist nicht zu erwarten.**

#### *Rückverfolgbarkeit*

*Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind Bezeichnung und Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig aufzuzeichnen.*

#### *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 im Krankenhaus für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

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

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

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

### Infusionsreaktion

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 unbehandelten 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 aseptische Meningitis in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg 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 mm<sup>3</sup>, 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, bezüglich überwachungsmaßnahmen 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 unbekannt 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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Allerdings kann der Patient je nach benötigter Dosis mehr als 1 Durchstechflasche erhalten.

### Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung

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

### Kinder und Jugendliche

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

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

### Virus-Lebendimpfstoffe

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

### 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 und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Für IVIg-Produkte wurde gezeigt, dass sie die Plazenta passieren, insbesondere während des letzten Drittels der Schwangerschaft. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

#### Stillzeit

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

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

**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	Grippe, aseptische Meningitis, Harnwegsinfektion	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bizytopenie, Leukopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Unruhe	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindelgefühl, Tremor	Häufig	Gelegentlich
	Radikulopathie, Synkope	Gelegentlich	
Augenerkrankungen	Photophobie	Häufig	Gelegentlich
	Konjunktivitis, Makulopathie, verschwommenes Sehen	Gelegentlich	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig	Gelegentlich
	Ohrschmerzen	Gelegentlich	
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig
	Zyanose	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Häufig	Häufig
	Diastolische Hypertonie, Hypertonie		Gelegentlich
	Flush, Hämatom, Lymphödem, Systolische Hypertonie, Thrombose	Gelegentlich	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Giemen	Häufig	Gelegentlich
	Epistaxis, Nasenverstopfung, Hustensyndrom der oberen Atemwege, Sinusschmerzen, Dyspnoe	Gelegentlich	
Erkrankungen des	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig

<b>MedDRA-Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit pro Patient</b>	<b>Häufigkeit pro Infusion</b>
Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Flatulenz		
	Abdominale Beschwerden, aufgetriebenes Abdomen, Mundtrockenheit, Hämatemese	Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag	Häufig	Gelegentlich
	Akne, Alopezie, Ekchymose, Erythem, Hyperhidrose, palmares Erythem, Purpura	Gelegentlich	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen	Häufig	Häufig
	Gliederbeschwerden, Muskelkrämpfe, Muskelverspannung, Nackenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität		Gelegentlich
	Gelenkschmerzen, muskuloskelettale Beschwerden	Gelegentlich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost	Sehr häufig	Häufig
	Frösteln	Häufig	Gelegentlich
	Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerz, Ermüdung, Kältegefühl, Reaktion an der Infusionsstelle, Unwohlsein, peripheres Ödem, Schmerzen		
	Nervosität, grippeähnliche Erkrankung, Erythem an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes	Gelegentlich	
Untersuchungen	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig	
	Erniedrigter diastolischer Blutdruck, erhöhter Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz		Gelegentlich
	Erniedrigter systolischer Blutdruck, erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigte Herzfrequenz, erhöhte Retikulozytenzahl	Gelegentlich	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Häufig	Gelegentlich
	Infusionsbedingte Reaktion	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 ( $\leq 17$  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 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: Immunsere und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

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

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

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte mit ein.

Drei klinische Studien wurden mit Flebogamma DIF durchgeführt, eine zur Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer Immundefizienzkrankheit (sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über 6 Jahren) und zwei zur Immunmodulation bei Patienten mit immuntrombozytopenischer Purpura (eine bei Erwachsenen und eine weitere sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zwischen 3 und 16 Jahren).

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3 - 5 Tagen erreicht.

Flebogamma DIF 100 mg/ml hat eine Halbwertszeit von etwa 34 - 37 Tagen. Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primären Immundefekten, von Patient zu Patient variieren.

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

D-Sorbitol  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln 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 Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.

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

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/404/006-008

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

### **10. STAND DER INFORMATION**

**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**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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 vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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(EN) 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 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 unbekannt 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**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol pro ml. Wenn bei Ihnen bekannt ist, dass Sie an Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, so sollten Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels informieren.

**Bei Personen, die älter als 2 Jahre sind und die Fruktose nicht vertragen, entsteht eine spontane Reaktion auf fruktosehaltige Nahrungsmittel, die sich folgendermaßen äußern kann: Erbrechen, Magen-Darm-Unverträglichkeit, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme. Deshalb sollten Patienten auf Symptome von hereditärer Fruktoseintoleranz untersucht werden bevor sie Flebogamma DIF erhalten.**

### **Flebogamma DIF enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche mit 10 ml, 50 ml, 100 ml und 200 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 29,41 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche mit 400 ml. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Allerdings kann der Patient je nach benötigter Dosis mehr als 1 Durchstechflasche erhalten.

### **3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?**

Flebogamma DIF wird als Infusion in Ihre Venen (intravenöse Anwendung) gegeben. Wenn Sie ein vollständiges Training durch das Krankenhauspersonal 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 eine verantwortliche erwachsene Person anwesend sein.

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 1000 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
- Verschiebung der Kanüle

### **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% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub> und 2,2% IgG<sub>4</sub>. 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/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/  
LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**

Instituto Grifols, S.A.  
Tel: +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

**UK**

Grifols UK Ltd.  
Tel: +44 845 2413090

### **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 Injektionen
<b>Substitutionstherapie:</b>		
Primäre Immundefekterkrankungen	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
<b>Immunmodulation:</b>		
Primäre Immuntrombozytopenie	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 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/ $\mu$ 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**

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

**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.**

**Bei Personen mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, entwickelt sich eine spontane Aversion gegen Nahrungsmittel, die Fruktose enthalten. Diese kann mit dem Auftreten von Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinalen Störungen, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme einhergehen. Deshalb muss bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erfasst werden, bevor Flebogamma DIF verabreicht werden kann. Im Fall einer versehentlichen Verabreichung und Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen werden und ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt werden. Die Organfunktionen müssen mittels intensivtherapeutischer Behandlung stabilisiert werden.**

**Eine Beeinflussung der Bestimmung des Blutglukosespiegels ist nicht zu erwarten.**

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 Immundefekten (PID), einem angeborenem 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 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 unbekanntes 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**

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol pro ml. Wenn bei Ihnen bekannt ist, dass Sie an Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, so sollten Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels informieren.

**Bei Personen, die älter als 2 Jahre sind und die Fruktose nicht vertragen, entsteht eine spontane Reaktion auf fruktosehaltige Nahrungsmittel, die sich folgendermaßen äußern kann: Erbrechen, Magen-Darm-Unverträglichkeit, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme. Deshalb sollten Patienten auf Symptome von hereditärer Fruktoseintoleranz untersucht werden bevor sie Flebogamma DIF erhalten.**

### **Flebogamma DIF enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Allerdings kann der Patient je nach benötigter Dosis mehr als 1 Durchstechflasche erhalten.

## **3. Wie ist Flebogamma DIF anzuwenden?**

Flebogamma DIF wird als Infusion in Ihre Venen (intravenöse Anwendung) gegeben. Wenn Sie ein vollständiges Training durch das Krankenhauspersonal 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 eine verantwortliche erwachsene Person anwesend sein.

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% IgG<sub>1</sub>, 27,9% IgG<sub>2</sub>, 3,0% IgG<sub>3</sub> und 2,5% IgG<sub>4</sub>. 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/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/**

**LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK**

Instituto Grifols, S.A.

Tel: +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

Tel: +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

**UK**  
Grifols UK Ltd.  
Tel: +44 845 2413090

**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:

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Häufigkeit der Injektionen</b>
<b>Substitutionstherapie:</b>		
Primäre Immundefekte	Initialdosis: 0,4 - 0,8 g/kg  Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekterkrankungen	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
<b>Immunmodulation:</b>		
Primäre Immundefizienz	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 über 1 – 2 Tage

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
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

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

**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.**

**Bei Personen mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, entwickelt sich eine spontane Aversion gegen Nahrungsmittel, die Fruktose enthalten. Diese kann mit dem Auftreten von Symptomen wie Erbrechen, gastrointestinalen Störungen, Apathie sowie Störungen des Wachstums und der Gewichtszunahme einhergehen. Deshalb muss bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erfasst werden, bevor Flebogamma DIF verabreicht werden kann. Im Fall einer versehentlichen Verabreichung und Verdacht auf Fruktoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen werden und ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt**

**werden. Die Organfunktionen müssen mittels intensivtherapeutischer Behandlung stabilisiert werden.**

**Eine Beeinflussung der Bestimmung des Blutglukosespiegels ist nicht zu erwarten.**

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.