

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gamunex 10%
100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen.....100 mg
(IgG-Reingehalt von mindestens 98%)

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen

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

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

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

Jede Durchstechflasche mit 400 ml enthält: 40 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1 62,8%

IgG2 29,7%

IgG3 4,8%

IgG42,7%

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 84 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Einzeldosis (bis zu maximal 2 g/kg), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend und farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei:

- Primären Immundefizienzsyndromen (PID) mit verminderter 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 = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe

Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) mit:

- Primärer Immuntrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen
- Guillain-Barré-Syndrom
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2)
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

Immunmodulation bei Erwachsenen (mindestens 18 Jahre)

- Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Immundefizienzsyndromen erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierung und das Verabreichungsschema richten sich nach dem Anwendungsgebiet.

Die Dosis muss eventuell für jeden Patienten individuell angepasst werden, abhängig vom klinischen Ansprechen. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern.

Die folgenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten:

Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzsyndromen

Das Dosierungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder einen innerhalb des normalen Altersreferenzbereichs liegenden IgG-Talspiegel gewährleisten. Der Zeitraum bis zum Erreichen eines Gleichgewichts (Steady-state-IgG-Spiegel) beträgt 3-6 Monate nach Beginn der Behandlung. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal 0,4-0,8 g/kg, gefolgt von einer Dosis von mindestens 0,2 g/kg in 3- bis 4-wöchentlichen Abständen.

Die benötigte Dosis, mit der IgG-Talspiegel von 6 g/l erreicht werden, liegt bei 0,2-0,8 g/kg/Monat. Nach Erreichen von *steady-state*-Bedingungen beträgt das erforderliche Dosierungsintervall 3-4 Wochen.

IgG-Talspiegel müssen unter Berücksichtigung der Infektionsinzidenz gemessen und interpretiert werden. Zur Senkung der Rate bakterieller Infektionen kann eine Dosissteigerung erforderlich sein, um höhere Talspiegel zu erzielen.

Sekundäre Immundefekte (wie in 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2-0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Infektionsinzidenz gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte bei Bedarf angepasst werden, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen. Eine Dosiserhöhung kann bei Patienten mit persistierender Infektion erforderlich sein; eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektionsfrei bleibt.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es stehen zwei alternative Behandlungsschemata zur Verfügung:

- 0,8-1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmalig wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich über zwei bis fünf Tage.

Die Behandlung kann im Fall eines Rezidivs wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (mögliche Wiederholung der Dosierung im Fall eines Rezidivs).

Kawasaki-Syndrom

2 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten zusätzlich eine Begleittherapie mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP):

Initialdosis: 2 g/kg verteilt über 2-5 aufeinander folgende Tage.

Erhaltungsdosen: 1 g/kg verteilt über 1-2 aufeinander folgenden Tagen alle 3 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungserfolg feststellbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, kann nach Ermessen des Arztes basierend auf dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie eine langfristige Therapie erwogen werden. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle müssen möglicherweise an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg verteilt über 2-5 aufeinander folgende Tage.

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

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungserfolg feststellbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, kann nach Ermessen des Arztes basierend auf dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie eine langfristige

Therapie erwogen werden. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle müssen möglicherweise an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis

2 g/kg verteilt über 2 aufeinander folgende Tage (Dosis von 1 g/kg pro Tag).
Für die Beurteilung eines genauen Behandlungsergebnisses bei Patienten ≥ 65 Jahre wurden nicht genügend Patienten in die klinischen Studien mit *Gamunex 10%* eingeschlossen.

Die Dosierungsempfehlungen werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Indikationen	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Substitutionstherapie		
Primäre Immungangliopathien	Initialdosis: 0,4 – 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 – 0,8 g/kg	alle 3-4 Wochen
Sekundäre Immundefekte (wie in 4.1 definiert)	0,2 – 0,4 g/kg	alle 3-4 Wochen
Immunmodulation:		
Primäre Immuntrombozytopenie	0,8 – 1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	an Tag 1; kann innerhalb von 3 Tagen einmalig wiederholt werden über 2-5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis in Verbindung mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	verteilt über 2-5 Tage alle 3 Wochen über 1-2 aufeinander folgenden Tagen
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	verteilt über 2-5 Tage alle 2-4 Wochen alle 4-8 Wochen verteilt über 2-5 Tage
Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis	2 g/kg	verabreicht über 2 aufeinander folgende Tage (Dosis von 1 g/kg pro Tag)

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) unterscheidet sich nicht von derjenigen bei Erwachsenen, da die Dosierungsangaben für alle Anwendungsgebiete sich auf das Körpergewicht beziehen und die Dosierung anhand des klinischen Verlaufs der o.g. Erkrankungen angepasst wird.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine erforderliche Dosisanpassung vor.

Nierenfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung erforderlich, außer sie ist klinisch gerechtfertigt; siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich, außer sie ist klinisch gerechtfertigt; siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen sollte initial über einen Zeitraum von einer halben Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,6-1,2 ml/kg/h intravenös verabreicht werden. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abubrechen. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise bis auf maximal 4,8-8,4 ml/kg/h erhöht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung eines IgA-haltigen Präparats Anaphylaxie auslösen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Anwendung hoher Infusionsgeschwindigkeiten (8,4 ml/kg/h) müssen alle Patienten engmaschig überwacht werden. Bei Kindern sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz sollte die Infusionsgeschwindigkeit einen Maximalwert von 4,8 ml/kg/h nicht überschreiten.

Gamunex 10% darf nicht mit anderen Infusionslösungen (z. B. Kochsalzlösung) oder anderen Arzneimitteln gemischt werden. Sollte eine Verdünnung erforderlich sein, kann hierfür 5%-ige (50 mg/ml) Glukoselösung verwendet werden. In Fällen von latenter Diabetes (wenn vorübergehende Glykosurie auftreten kann), bei Diabetes oder bei Patienten, die eine zuckerarme Diät einhalten müssen, sollte die Anwendung einer 50 mg/ml Glukoselösung sorgfältig überwacht werden. Siehe auch unten Warnhinweis zu akuter Niereninsuffizienz.

Gleichzeitige Verabreichung von *Gamunex 10%* und Heparin über dieselbe Infusionsleitung muss vermieden werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem ihnen das Präparat anfangs langsam infundiert wird (0,1 ml/kg/h),
- während der gesamten Dauer der Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals menschliches Immunglobulin

erhalten, die von einem anderen Immunglobulin-Präparat umgestellt werden oder bei denen seit der letzten Infusion ein längerer Zeitraum vergangen ist, sollten im Krankenhaus während der ersten Infusion sowie während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sollten im Anschluss an die Verabreichung mindestens 20 Minuten lang überwacht werden.

Die intravenöse Verabreichung von IVIg erfordert bei allen Patienten:

- Adäquate Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Urinausscheidung
- Überwachung des Kreatininspiegels im Serum
- Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion gestoppt werden. Die erforderliche Therapie richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der jeweiligen Nebenwirkung.

Infusionsreaktionen

Bestimmte Nebenwirkungen (z.B. Kopfschmerz, Flush, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können in Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die in Abschnitt 4.2 angegebene empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss strikt eingehalten werden. Die Patienten müssen während der Infusion engmaschig überwacht und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten

- bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder - in seltenen Fällen - bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder wenn die letzte Infusion längere Zeit zurückliegt,
- bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaktische Reaktionen können auftreten bei Patienten

- mit nicht nachweisbarem IgA, bei denen anti-IgA-Antikörper vorliegen,
- die vorherige Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

Im Fall eines Schocks sind die medizinischen Standardmaßnahmen zur Behandlung von Schockzuständen durchzuführen.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, apoplektischem Insult (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während des hohen

Einstroms von Immunglobulin bei Risikopatienten zurückzuführen. Bei der Verschreibung und Infusion von Immunglobulinen ist bei adipösen Patienten und bei Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse, wie fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und einer Anamnese mit vaskulären Erkrankungen oder thrombotischen Ereignissen, Patienten mit angeborener oder erworbener Thrombophilie, Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen, besondere Vorsicht angezeigt.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse sollte IVIg mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und der niedrigsten noch möglichen Dosis verabreicht werden.

Akute Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die eine IVIg-Therapie erhielten, wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet. In den meisten Fällen bestanden Risikofaktoren wie vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln oder Alter über 65 Jahre.

Die renalen Parameter sollten vor der Infusion von IVIg sowie in geeigneten Abständen nach der Infusion 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 Infusionsgeschwindigkeit und der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht werden. Bei Auftreten einer Nierenfunktionsstörung sollte der Abbruch der IVIg-Behandlung erwogen werden.

Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden mit der Anwendung vieler zugelassener IVIg-Präparate, die verschiedene sonstige Bestandteile wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten, in Verbindung gebracht; der Anteil der Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthielten, war in diesen Fällen aber überproportional groß. Daher sollten Patienten mit einem erhöhten Risiko nur IVIg-Präparate ohne diese sonstigen Bestandteile erhalten. *Gamunex 10%* enthält weder Saccharose, Maltose oder Glukose.

Aseptische Meningitis (AMS)

Im Zusammenhang mit IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten aseptischer Meningitis berichtet. Dieses Syndrom beginnt für gewöhnlich innerhalb von wenigen Stunden bis zu 2 Tage nach IVIg-Behandlung. Im Liquor finden sich häufig positive Befunde mit einer Pleozytose von mehreren Tausend Zellen pro mm³, wobei Zellen aus der granulozytären Reihe überwiegen, sowie erhöhte Proteinspiegel bis zu einigen hundert mg/dl. AMS kann häufiger bei einer hoch dosierten IVIg-Therapie (2 g/kg) auftreten.

Bei Patienten, die solche Anzeichen und Symptome aufweisen, sollte eine gründliche neurologische Untersuchung, einschließlich Liquoruntersuchung durchgeführt werden, um andere Ursachen für Meningitis auszuschließen.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte innerhalb einiger Tage zu einer Remission der AMS ohne Folgeschäden.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppen-Antikörper enthalten, die als Hämolsine wirksam werden und *in vivo* eine Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulinen bewirken können, die ihrerseits zu einer positiven direkten Antiglobulinreaktion (Coombs-Test) und in seltenen Fällen auch zu einer Hämolyse führen kann. Als Folge einer IVIg-Therapie kann sich somit durch eine verstärkte Sequestration von Erythrozyten eine hämolytische Anämie entwickeln. Patienten, die IVIg erhalten, müssen daher auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Entwicklung einer Hämolyse ist mit folgenden Risikofaktoren assoziiert: Hohe Dosen, verabreicht als Einzeldosis oder in Teildosen über mehrere Tage verteilt; andere Blutgruppe als Gruppe 0; zugrunde liegende Entzündung. Bei Patienten mit einer anderen Blutgruppe als Gruppe 0, die hohe Dosen aufgrund anderer Indikationen als PID erhalten, wird erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen.

Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie wegen PID erhielten, wurde nur selten eine Hämolyse beobachtet.

Einzelfälle von Hämolyse-assoziiierter Niereninsuffizienz/Nierenversagen mit tödlichem Ausgang sind aufgetreten.

Neutropenie/Leukopenie

Im Anschluss an die 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, gab es einige Berichte über ein akutes nicht-kardiogenes Lungenödem [Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)]. 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 ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Wechselwirkungen mit serologischen Untersuchungen

Nach Infusion von Immunglobulinen kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenden Antikörper 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 beeinflussen, z.B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test).

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten

Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren oder Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie humanes Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) angesehen. Die Viruseliminierung/ -inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 nicht durch Immunglobuline übertragen werden. Weiterhin wird angenommen, dass der Gehalt an Antikörpern einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Bei jeder Verabreichung von *Gamunex 10%* ist der Name und die Chargennummer zu dokumentieren, um den Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes zu gewährleisten.

Kinder und Jugendliche

Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, ist zu erwarten, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Risikofaktoren gelten. Post-Marketing Analysen zeigen, dass IVIg-Hochdosisindikationen bei Kindern, insbesondere Kawasaki-Syndrom, mit einer erhöhten Rate hämolytischer Reaktionen im Vergleich zu anderen IVIg-Indikationen bei Kindern verbunden sind.

Ärzte sollten unbedingt eine Überprüfung der Hämoglobinwerte 24 bis 48 Stunden nach Abschluss der IVIg-Behandlung erwägen, falls Verdacht auf Hämolyse besteht. Ist eine erneute Behandlung notwendig, so wird dringend empfohlen, bei Verdacht auf Hämolyse die Hämoglobinwerte eine Woche nach IVIg-Gabe zu kontrollieren. Familien sollten aufgefordert werden, zurück in die Klinik zu kommen, sollte ihr Kind Anzeichen von Hämolyse, wie Blässe, Lethargie, dunkler Urin, Dyspnoe oder Palpitationen entwickeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulinen kann über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten hinweg die Wirksamkeit von Lebendimpfstoffen, z.B. gegen Masern, Röteln, Mumps oder Windpocken, abschwächen. Nach Verabreichung dieses Präparates sollten vor einer Impfung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff 3 Monate vergehen. Bei Impfstoffen gegen Masern kann dieser Effekt bis zu 1 Jahr anhalten. Daher sollte bei Patienten, die gegen Masern geimpft werden, der Antikörperstatus getestet werden.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Obwohl keine speziellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, sind keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Intravenöse Immunglobuline passieren, insbesondere während des letzten Schwangerschaftsdrittels, nachweislich die Plazenta. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

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

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Auswirkungen 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 können durch bestimmte, im Zusammenhang mit *Gamunex 10%* auftretende Nebenwirkungen beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen im Verlauf der Behandlung solche Nebenwirkungen auftreten, sollten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bevor diese wieder abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

- Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgien, niedriger Blutdruck und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- Reversible hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten der Blutgruppen A, B und AB, und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) 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 transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Tabellarische Auflistung möglicher Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Systemorganklasse eingeordnet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($> 1/1\ 000$ 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 Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben

Quelle der Sicherheitsdatenbank: Klinische Studien mit insgesamt 703 mit Gamunex 10% behandelten Patienten (insgesamt 4378 Infusionen)

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis	Gelegentlich	Gelegentlich
	Sinusitis, Urethritis, Virale Infektion der oberen Atemwege	Gelegentlich	Selten
Blood and lymphatic system disorders	Hämolytische Anämie, Lymphozytose	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich
	Aphonie	Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen	Photophobie	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Hypertensive Krise, Hypotonie, Flush, Hyperämie	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Giemen, Husten, Verstopfte Nase	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dyspnoe	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie	Gelegentlich	Selten
	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria	Häufig	Gelegentlich

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut, Dermatitis, Kontaktdermatitis, Palmarerythem	Gelegentlich	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Muskelschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schmerzen des Bewegungsapparats, Steifigkeit des Bewegungsapparats, Nackenschmerzen	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Haemoglobinurie	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig	Häufig
	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Ermüdung	Häufig	Gelegentlich
	Schwäche	Gelegentlich	Gelegentlich
	Brustkorbschmerz, Reaktion an der Injektionsstelle, Unwohlsein	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Anstieg des Blutdrucks, Leukozytenzahl erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Freies Hämoglobin nachweisbar, Erythrozytensedimentationsrate erhöht	Gelegentlich	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Gelegentlich	Selten

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann zu einer Flüssigkeitsüberladung und zu Hyperviskosität führen; dies gilt insbesondere bei Risikopatienten einschließlich älterer Patienten und Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline; Immunglobuline, normales Immunglobulin vom Menschen zur intravasalen Anwendung. ATC-Code: J06BA02

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung vorhandenen IgG-Antikörper. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Blutspenden gewonnen. Der darin enthaltene prozentuale Anteil der einzelnen Immunglobulin-G-Subklassen entspricht annähernd den Werten des nativen menschlichen Plasmas. Mit adäquaten Dosen dieses Arzneimittels kann ein abnorm erniedrigter Immunglobulin-G-Spiegel wieder auf den normalen Wert angehoben werden. Für Anwendungsgebiete außerhalb der Substitutionstherapie wurde der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt.

Das Fertigprodukt ist auf einen schwach sauren pH-Wert eingestellt. Da *Gamunex 10%* eine niedrige Pufferkapazität besitzt, wird es während der Infusion schnell vom Blut neutralisiert. Auch nach Verabreichung hoher Dosen *Gamunex 10%* wurde keine Veränderung des Blut-pH-Wertes gemessen. Die Osmolalität beträgt 258 mOsmol/kg Lösung und liegt damit nahe am physiologischen Wert (285-295 mOsmol/kg).

Klinische Studien mit *Gamunex 10%* bei Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP):

Im Rahmen der IVIG-C CIDP Wirksamkeitsstudie (ICE-Studie), einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von *Gamunex 10%* in der Behandlung von CIDP untersucht. Insgesamt wurden 117 randomisierte CIDP Patienten alle 3 Wochen, entweder mit *Gamunex 10%* oder Placebo behandelt. Als Initialdosis wurden 2 g/kg KG, als Erhaltungsdosis 1 g/kg KG verabreicht.

Responder-Raten (entsprechend einer Verbesserung gemäß INCAT Disability Score und der Aufrechterhaltung von ≥ 1 Verbesserung über die 24-wöchentliche Wirksamkeitsperiode) waren in der *Gamunex 10%*-Gruppe signifikant höher (54%), im Vergleich zu der Placebogruppe (21%, $p=0.0002$). Die Muskelkraft gemäß MRC Score und Griffstärke, sowie das Empfindungsvermögen gemessen nach ISS Score verbesserten sich in der *Gamunex 10%*-Gruppe maßgeblich im Vergleich zu Placebo.

Im Hinblick auf den begrenzten Einschluss von Patienten ≥ 65 Jahren in die Studie, konnte im INCAT Score keine genaue Behandlungswirkung gezeigt werden; hinsichtlich der Griffstärke, konnte eine statistisch signifikante Behandlungswirkung mit *Gamunex 10%* nachgewiesen werden.

Von den Respondern sprachen weniger als die Hälfte nach der Initialdosis (bis zur 3. Woche) auf die Behandlung an, wobei die meisten nach der zweiten Dosis (bis zur 6. Woche) ansprachen. Non-Responder erhielten nach Cross-over die Behandlung des anderen Behandlungsarms bis zu 24 Wochen.

Alle Responder wurden in einer Verlängerungsphase von weiteren 6 Monaten re-randomisiert und einer Erhaltungstherapie mit entweder *Gamunex 10%* oder Placebo unterzogen. In der Gruppe der ehemaligen *Gamunex 10%*-Responder zeigten die zu einer Placebo-Behandlung randomisierten Patienten eine signifikant höhere Rückfallrate (42%) gegenüber denen zu einer Behandlung mit *Gamunex 10%* randomisierten (13%, $p=0,012$).

Mit der ICE-Studie konnte die Kurzzeit- und Langzeitwirksamkeit von *Gamunex 10%* bei der Behandlung von CIDP nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Primärer Endpunkt und weitere Ergebnisse der ICE-Studie

	<i>Gamunex 10%</i>	Placebo	p
Responder-Rate während der Wirksamkeitsphase (primärer Endpunkt)	54%	21%	0,0002
Rückfallwahrscheinlichkeit in der Verlängerungsphase	13%	45%	0,013
Griffstärke (kPA) ¹ (Veränderung gegenüber Baseline)			
Dominante Hand	13,2	1,5	0,0008
Nicht-dominante Hand	13,3	4,3	0,005
Muskelkraft (MRC ³ Summen-Score) ¹ (Veränderung gegenüber Baseline)	3,3	0,2	0,001
Empfindungsvermögen (ISS ⁴ Score) ² (Veränderung gegenüber Baseline)	-1,2	0,2	0,021

¹ Verbesserung wird durch einen positiven Wert indiziert

² Verbesserung wird durch einen negativen Wert indiziert

³MRC: Medical Research Council

⁴ISS: INCAT Sensory Sum Score

Klinische Studien mit *Gamunex 10%* bei Patienten mit Myasthenia gravis Exazerbationen:

Die Studie von Zinman et al. (2007) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie bei 51 Patienten mit Exazerbationen von Myasthenia gravis (MG), die 2 g/kg *Gamunex 10%* über zwei Tage erhielten. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des QMG-Scores an Tag 14 verglichen mit dem Ausgangswert. An Tag 14 betrug die mittlere Veränderung des QMG-Scores -2,54 (p = 0,047). Ein klinisch relevanter Effekt auf MG-Exazerbationen wurde nur in der exploratorischen Untergruppe von Patienten mit mittlerer bis schwerer MG zu Studienbeginn (QMG-Score > 10,5) mit einer mittleren Veränderung von -3,39 (p = 0,010) beobachtet.

Zusätzliche Unterstützung kommt von einer multizentrischen, prospektiven, offenen, nicht kontrollierten klinischen Studie, die ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit von *Gamunex 10%* bei der Behandlung von Myasthenia gravis Exazerbationen untersucht hat. Insgesamt wurden 49 Patienten in die klinische Studie aufgenommen, die eine einzelne Gesamtdosis von 2 g/kg *Gamunex 10%* über zwei aufeinanderfolgende Tage erhielten (Dosis von 1 g/kg pro Tag). Es nahmen keine MuSK-Antikörper-positiven Patienten teil. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des quantitativen Myasthenia-Gravis-Scores (QMG) vom Ausgangswert (Tag 0) zu Tag 14. Die mittleren Veränderungen des QMG-Scores betrugen -6,4 für die evaluierbare und -6,7 für die Sicherheits-Population. Die Analyse der Ergebnisse der sekundären und exploratorischen Wirksamkeitsendpunkte (bewertet durch QMG-, MG-ADL- und MG-Composite-Scores) stützte die Ergebnisse für den primären Endpunkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung in der Blutbahn des Empfängers unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; nach circa 3 - 5 Tagen wird ein Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulärem Kompartiment erreicht.

Normales Immunglobulin vom Menschen hat bei Patienten mit primärem Antikörpermangelsyndrom eine Halbwertszeit von ca. 35 Tagen, die damit über dem in der Literatur beschriebenen Wert von 21 Tagen bei Gesunden liegt. Diese Halbwertszeit kann jedoch, insbesondere bei primärer Immundefizienz, von Patient zu Patient variieren.

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Da die Verabreichung von Immunglobulinen in Tierstudien zur Bildung von Antikörpern führen kann, liegen nur begrenzt präklinische Daten zur Sicherheit vor. In den durchgeführten akuten und subakuten Toxizitätstierstudien zeigte *Gamunex 10%* kein besonderes Risiko für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) lagern. Nicht einfrieren. Flasche im Umkarton aufbewahren.

Das Produkt kann im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 6-Monatsfrist; das neue Verfallsdatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Das neue Verfallsdatum darf das aufgedruckte Verfallsdatum nicht überschreiten. Danach verbrauchen oder vernichten. Eine erneute Kühlung oder Einfrieren ist nicht möglich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lösung zur intravenösen Infusion in Durchstechflaschen aus Typ-I- oder Typ-II-Glas mit Chlorbutyl-Stopfen.

Packungsgrößen:

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 200 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen
Eine Durchstechflasche mit 400 ml enthält: 40 g normales Immunglobulin vom Menschen
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 opaleszierend und farblos oder leicht gelblich gefärbt sein. Lösungen, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

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

Nach Anbruch umgehend infundieren. Eine weitere Aufbewahrung ist auch im Kühlschrank wegen einer möglichen Besiedlung mit Bakterien nicht erlaubt.

Falls eine Verdünnung der Infusionslösung notwendig ist, kann hierzu eine 50 mg/ml Glukoselösung verwendet werden. Nicht mit Kochsalz-Lösung verdünnen.

Gleichzeitige Gabe von *Gamunex 10%* mit Heparin über dieselbe Infusionsleitung muss vermieden werden.

Infusionsbestecke können mit 50 mg/ml Glukoselösung oder mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Sie dürfen nicht mit Heparin gespült werden.

Ein Heparin Lock, durch das *Gamunex 10%* verabreicht wurde, sollte mit 50 mg/ml Glukoselösung oder mit physiologischer Kochsalzlösung (9 mg/ml) gespült werden. Es darf nicht mit Heparin gespült werden.

Hinweis zur Handhabung der Durchstechflaschen (nur 50 ml, 100 ml, 200 ml und 400 ml Flaschen)

Die Durchstechflaschen sind mit einem Hängeetikett versehen (Abb. 1). Nach Einführen des Infusionsbestecks (Abb. 2) drehen Sie bitte die Flasche um und ziehen Sie den Schlaufenteil des Etikettes ab (Abb. 3). Erzeugen Sie mit **kräftigem Fingerdruck** einen **Knick** an beiden Übergängen des Schlaufenteiles zum restlichen Etikett (Abb. 4). Hängen Sie die Durchstechflasche mit Hilfe der entstandenen Schlaufe am Infusionsständer auf (Abb. 5).



Abb. 1



Abb. 2

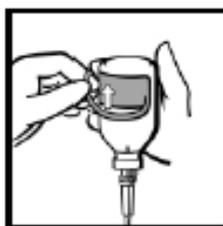


Abb. 3

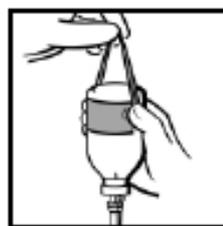


Abb. 4

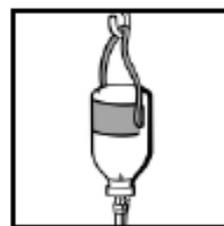


Abb. 5

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Deutschland

Tel.: 069-660 593 100

8. ZULASSUNGSNUMMER

PELH.02726.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

02.2020

11. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

USA