

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gammaplex 10 %
100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg).

Ein Milliliter enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen (Reinheit von mindestens 98 % IgG).

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.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1	63 %
IgG2	31 %
IgG3	5 %
IgG4	1 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt <20 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend und farblos oder hellgelb (siehe Abschnitt 6.6).

Der pH-Wert der Lösung liegt bei 4,9 – 5,2; die Osmolalität beträgt mindestens 240 mOsmol/kg und liegt in der Regel bei 280 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immunmangelsyndromen mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4)
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, bei denen eine Antibiotikaprophylaxe nicht angeschlagen hat

- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplen Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokken-Impfung angesprochen haben
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoietischer Stammzellentransplantation (HSCT)
- Angeborenem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor einer Operation zur Korrektur der Thrombozytenzahlen
- Guillain-Barré-Syndrom
- Kawasaki-Syndrom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immundefizienzen begonnen und von diesem überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierung und das Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

Bei der Substitutionstherapie ist die Dosis gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik und dem klinischen Ansprechen bei jedem Patienten individuell festzulegen. Als Richtlinie gelten folgende Verabreichungsschemata:

Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzen

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion gemessen) von mindestens 5 - 6 g/l ergeben. Nach Behandlungsbeginn sind drei bis sechs Monate notwendig, bis ein Gleichgewicht eintritt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 - 0,8 g/kg als Einmalgabe, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Eine Dosis im Bereich von 0,2 - 0,8 g/kg/Monat ist erforderlich, um einen Talspiegel von 5 - 6 g/l zu erreichen. Nach Erreichen des Steady State beträgt das Dosisintervall 3 - 4 Wochen. Die Talspiegel sind zu messen und in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen zu beurteilen. Zur Senkung der Infektionsrate kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

*Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, bei denen eine Antibiotikaphylaxe nicht angesprochen hat;
Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit multiplen Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokken-Impfung angesprochen haben;
angeborenes AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.*

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

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoietischer Stammzellentransplantation

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2 - 0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen. Die Talspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

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

Die Behandlung kann bei Auftreten eines Rezidivs wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg/Tag über 5 Tage.

Kawasaki-Syndrom

1,6 - 2,0 g/kg sind in mehreren Dosen über zwei bis fünf Tage oder als Einzeldosis von 2,0 g/kg zu geben. Die Patienten sollen eine Begleitbehandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Indikation	Dosis	Injektionshäufigkeit
Substitutionstherapie bei primärer Immunschwäche	- Anfangsdosis: 0,4 - 0,8 g/kg - anschließend: 0,2 - 0,8 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen zur Erzielung von IgG-Talspiegeln von mindestens 5 - 6 g/l
Substitutionstherapie bei sekundärer Immunschwäche	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen zur Erzielung von IgG-Talspiegeln von mindestens 5 - 6 g/l
Angeborenes AIDS	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoietischer Stammzellentransplantation	0,2 - 0,4 g/kg	Alle 3 - 4 Wochen zur Erzielung von IgG-Talspiegeln über 5 g/l
Immunmodulation:		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8 - 1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	An Tag 1, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen Für 2 - 5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	Für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	1,6 - 2 g/kg oder 2 g/kg	Verteilt auf mehrere Dosen über 2 - 5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure

Ältere Personen

Die empfohlenen Dosen dürfen nicht überschritten werden. Gammaplex 10 % ist mit möglichst niedriger Infusionsgeschwindigkeit zu geben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten, bei denen von einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Nierenfunktionsstörung ausgegangen werden muss, ist die Infusion mit Gammaplex 10 % mit möglichst niedriger Infusionsgeschwindigkeit zu geben. Die Nierenfunktion ist vor der ersten Infusion von Gammaplex 10 % zu bestimmen und danach in angemessenen Intervallen zu kontrollieren. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion ist das Absetzen von Gammaplex 10 % in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung für jede Indikation in Bezug auf das Körpergewicht angegeben ist und je nach dem klinischen Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen ist mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,3 ml/kg/Stunde über 15 Minuten intravenös zu infundieren. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich (alle 15 Minuten wie folgt: 0,6; 1,2; 2,4; 3,6 ml/kg/Stunde) auf maximal 4,8 ml/kg/Stunde gesteigert werden; anschließende Infusionen können mit 0,6 ml/kg/Stunde begonnen und in der oben beschriebenen Weise gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwere unerwünschte Wirkungen können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist genau einzuhalten. Die Patienten sind während der gesamten Infusionsdauer genau zu überwachen und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig zu beobachten.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei hoher Infusionsgeschwindigkeit.
- bei Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen das erste Mal erhalten, oder in seltenen Fällen bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparats oder wenn die vorherige Infusion schon längere Zeit zurückliegt.

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

- nicht gegen normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem die Erstinjektion (0,3 ml/kg/Stunde) langsam gegeben wird.
- über die gesamte Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere sollen Patienten, die das erste Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten oder von einem anderen IVIg-Präparat umgestellt werden oder nach einer längeren Unterbrechung seit der letzten Infusion für die Dauer der Erstinjektion und während der ersten Stunde nach der Infusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle

anderen Patienten sollen nach der Behandlung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei Auftreten einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die Art der erforderlichen Behandlung ist von der Art und der Schwere der Nebenwirkung abhängig.

Im Falle eines Schocks muss eine medizinische Standardbehandlung durchgeführt werden.

Bei allen Patienten ist im Zusammenhang mit der IVIg-Gabe Folgendes erforderlich:

- Angemessene Hydratation vor Einleitung der Infusion von IVIg
- Überwachung der Urinmenge
- Überwachung des Serum-Kreatininspiegels
- Vermeidung einer Begleitmedikation mit Schleifendiuretika

Überempfindlichkeit

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

IVIg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, wenn der IgA-Mangel die alleinige problematische Abnormalität ist.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion hervorrufen, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, Hirndurchblutungsstörungen (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor, die wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während des hohen Einstroms von Immunglobulin bei Risikopatienten zurückzuführen sind. Vorsicht ist angezeigt bei der Verschreibung und Infusion von IVIg bei adipösen Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie z. B. fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und anamnestisch bekannte vaskuläre Erkrankung oder thrombotische Episoden, Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, Patienten mit längeren Immobilitätsphasen, Patienten mit schwerer Hypovolämie und Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen).

Bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen sind IVIg-Produkte mit möglichst niedriger Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung zu geben.

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, wurde über Fälle von akutem Nierenversagen berichtet. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren festgestellt, wie z. B. eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, eine nephrotoxische Begleitmedikation oder ein Lebensalter über 65 Jahre.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte ein Abbruch der IVIg-Behandlung in Betracht gezogen werden. Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen liegen in Zusammenhang mit der Anwendung vieler zugelassener IVIg-Präparate vor, die verschiedene sonstige Bestandteile wie z. B. Saccarose, Glukose und Maltose enthalten. Diejenigen, die Saccharose als Stabilisator enthalten, waren in einem unverhältnismäßig hohen Anteil davon betroffen. Daher sollte bei Risikopatienten die Anwendung von IVIg-Produkten ohne diese Bestandteile erwogen werden. Gammaplex 10 % enthält keine Saccharose, Glukose oder Maltose.

Bei Patienten mit Risiko für ein akutes Nierenversagen sind IVIg-Präparate mit möglichst niedriger Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung anzuwenden.

Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (TRALI)

Es liegen Berichte über ein nicht kardiogenes Lungenödem (TRALI-Syndrom) bei Patienten vor, denen IVIg-Präparate gegeben wurden.

Aseptisches Meningitis-Syndrom (AMS)

In Zusammenhang mit der IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten eines aseptischen Meningitis-Syndroms berichtet.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zur einer Remission des AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit Pleozytose bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm³ häufig positiv, überwiegend in den granulozytischen Reihen, und es treten erhöhte Proteinspiegel bis zu mehreren Hundert mg/dl auf.

AMS kann bei einer hochdosierten (2 g/kg) IVIg-Behandlung häufiger auftreten.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die wie Hämolytine wirken und *in vivo* zu einer Beschichtung der Erythrozyten mit Immunglobulin führen können, wodurch eine direkte positive Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und in seltenen Fällen eine Hämolyse hervorgerufen wird.

Nach einer IVIg-Therapie kann sich eine hämolytische Anämie entwickeln, weil es zu einer verstärkten Sequestration von Erythrozyten kommt. Patienten, die IVIg erhalten, sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Verfälschung von serologischen Untersuchungen

Nach der Injektion von Immunglobulin kann der vorübergehende Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falsch-positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, wie 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

Die Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen durch die Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, schließen die Auswahl der Spender und das Screenen der einzelnen Blutspenden und Plasma-Pools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Gabe von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen wurden, die Möglichkeit der Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Krankheitserreger.

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) sowie gegen die nicht umhüllten Hepatitis-A- und Parvovirus-B19-Viren betrachtet.

Es liegen ermutigende klinische Erfahrungen hinsichtlich der fehlenden Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 mit Immunglobulinen vor. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur viralen Sicherheit leistet.

Es wird auf die **Dokumentationspflicht** gemäß Transfusionsgesetz bei jeder Verabreichung von Gammplex 10 % an einen Patienten hingewiesen. Der Name und die Chargenbezeichnung des Präparats sind zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen

Eingeschränkte Leberfunktion

Es bestehen keine speziellen Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene wie für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Virus-Lebendimpfstoffe

Die Anwendung von Immunglobulin kann die Wirksamkeit von attenuierten Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monate beeinträchtigen. Nach der Anwendung dieses Arzneimittels ist daher ein Zeitraum von 3 Monaten abzuwarten, bevor eine Impfung mit attenuierten Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann diese Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr anhalten. Deshalb ist bei Patienten, die eine Impfung gegen Masern erhalten, der Antikörperstatus zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die berichteten Wechselwirkungen bei Erwachsenen gelten auch für Kinder.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen nachgewiesen und es ist daher bei Schwangeren und stillenden Müttern mit Vorsicht anzuwenden. IVIg-Präparate sind nachweislich plazentagängig, vermehrt während des letzten Drittels der Schwangerschaft. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fetus oder das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden und können dazu beitragen, das Neugeborene vor Krankheitserregern zu schützen, die über die Schleimhaut eindringen.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch einige Nebenwirkungen, die mit Gammplex 10 % assoziiert sind, beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis diese abgeklungen sind, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und mäßige Schmerzen im unteren Rücken auftreten.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall verursachen und in Einzelfällen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Anwendungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Bei der Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet. Reversible hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach einer hochdosierten IVIg-Behandlung eine transfusionsbedürftige hämolytische Anämie entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serum-Kreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurden beobachtet.

In sehr seltenen Fällen traten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen auf.

Zu Sicherheitsinformationen bezüglich übertragbarer Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Häufigkeit von Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien mit Gammplex.

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention, Dehydratation	Häufig
	Verminderter Appetit, Eisenmangel	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Migräne, Hypästhesien, Parästhesien, Lethargie	Gelegentlich

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
	Tinnitus	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Hypotonie	Häufig
	Thrombose, Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Häufig
	Bronchospasmus, Epistaxis, pharyngolaryngealer Schmerz	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerz	Häufig
	Aufgeblähter Bauch, Obstipation, Stomatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythema multiforme, Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Kutaner Lupus erythematodes	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit, Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden/ -schmerzen, Erschöpfung, Asthenie, Reaktionen an der Infusionsstelle, Schmerzen	Häufig
Untersuchungen	Positiver direkter Coombs-Test, Anämie/ vermindertes Hämoglobin	Häufig
	Anti-Erythrozyten-Antikörper positiv, erhöhte Leukozytenzahl, Urin-Hämosiderin positiv, erniedrigter Magensaft-pH	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Keine der unter Gammaplex berichteten Nebenwirkungen erfordert eine gesonderte Beschreibung.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Es wurden keine klinischen Studien mit Gammaplex bei Kindern im Alter von 0 - < 2 Jahren durchgeführt.

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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Hypervolämie und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immenser und Immunglobuline: Normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung, ATC-Code: J06BA02

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung auftretenden IgG-Antikörper. Es wird normalerweise aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem Humanplasma. Durch die Anwendung angemessener Dosen dieses Arzneimittels können abnormal niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normalbereich angehoben werden.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie wurde nicht vollständig aufgeklärt, schließt aber immunmodulierende Wirkungen mit ein.

GMX01

Eine multizentrische, nicht randomisierte, unverblindete Phase-III-Studie an 50 überwiegend erwachsenen Teilnehmern mit primären Immundefizienzkrankheiten (PID, *primary immunodeficiency diseases*), denen Gammaplex 5 % in einer Dosis von 300 - 800 mg/kg alle 21 oder 28 Tage infundiert wurde, kam zu dem Schluss, dass Gammaplex 5 % gut verträglich und wirksam war und daher für die Behandlung von Patienten mit primären Immundefizienzkrankheiten geeignet ist. In den 12 Monaten Behandlung gab es keine schwerwiegenden akuten bakteriellen Infektionen und die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (18 Patienten), Übelkeit (6 Patienten), Fieber (6 Patienten) und Erschöpfung (6 Patienten).

GMX02

Eine spätere offene, multizentrische klinische Studie der Phase III zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Gammaplex 5 % als Infusion in einer Dosis von 1 g/kg/Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bei 35 Studienteilnehmern mit chronischer Immuntrombozytopenie (ITP) zeigte, dass Gammaplex 5 % eine wirksame Behandlung ist und bewies damit seine Wirksamkeit bei der Immunmodulation. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (10 Patienten), Erbrechen (6 Patienten) und Fieber (5 Patienten).

GMX07

Eine multizentrische Phase-III-Studie bei PID mit zwei Patientenpopulationen: Erwachsene und Kinder. Das Design für die Erwachsenen-Kohorte (>16 Jahre), ein randomisiertes Zwei-Phasen-Crossover-Design, unterschied sich von dem für Kinder (einarmig, nicht vergleichend). Alle Teilnehmer erhielten mindestens fünf Infusionen von Gammaplex 10 % und alle Patienten >16 Jahre hatten mindestens fünf Infusionen von Gammaplex 5 % zusätzlich. Die Teilnehmer wurden entweder in 21- oder 28-tägigen Intervallen behandelt. Die Dosen bei den PK Infusionen reichten von 254 - 794 mg/kg bei Gammaplex 10 % und von 269 - 786 mg/kg bei Gammaplex 5 %. Der Anteil von Patienten mit Nebenwirkungen war insgesamt zwischen beiden Darreichungsformen vergleichbar. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Gammaplex 10 % waren Kopfschmerz (14,9 % der Patienten), Migräne und Fieber (jeweils 6,4 % der Patienten).

Kinder und Jugendliche

Studie GMX01 oben schloss vorwiegend erwachsene Patienten mit PID ein und umfasste sieben Patienten, die jünger als 18 Jahre waren (9 - 17 Jahre je einschließlich). Es lagen keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen vor.

Studie GMX02 oben bei ITP schloss drei Teilnehmer ein, die jünger als 18 Jahre waren (6 - 17 Jahre je einschließlich). Eines der Kinder (im Alter von 6 Jahren) erlitt eine schwerwiegende Nebenwirkung (Kopfschmerz mit Erbrechen und Dehydratation).

GMX04

Eine multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase-III-Studie an 25 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 - 16 Jahren je einschließlich) mit primären Immundefizienzkrankheiten (PID), die Gammaplex 5 % als Infusion in einer Dosis von 300 - 800 mg/kg alle 21 oder 28 Tage erhielten, kam zu dem Schluss, dass Gammaplex 5 % für Kinder mit PID gut verträglich und wirksam war. Während der 12-monatigen Behandlung wurden zwei schwerwiegende akute bakterielle Infektionen gemeldet, und die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (8 Patienten), Hypotonie (4 Patienten), Fieber (3 Patienten) und Tachykardie (3 Patienten).

GMX07

Für die Analyse wurden Patienten <18 Jahren als Kinder eingestuft. Der Anteil von Kindern, die unter Gammaplex 10 % Nebenwirkungen entwickelten (7/17, 41,2 %), war etwas höher als bei den Erwachsenen (9/30, 30,0 %). Die in beiden Altersgruppen am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Kopfschmerz. Über Fieber wurde bei 2 Kindern (11,8 %) berichtet. Alle anderen Nebenwirkungen bei Kindern wurden von nicht mehr als einem Patienten gemeldet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Anwendung sofort und vollständig im Blutkreislauf des Empfängers verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit, das Gleichgewicht zwischen dem intra- und dem extravaskulären Kompartiment ist nach etwa 3 - 5 Tagen erreicht. Normales Immunglobulin vom Menschen hat eine Halbwertszeit von ca. 31,4 Tagen (Bereich 19,7 - 53,8 Tage) bei Erwachsenen (>18 Jahre). Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren, insbesondere bei einer primären Immunschwäche.

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

Kinder und Jugendliche

Gammaplex 10 % hat bei Kindern (<18 Jahre) eine Halbwertszeit von ca. 31,0 Tagen (Bereich 17,0 - 50,4 Tage), ähnlich wie bei Erwachsenen (siehe oben).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Plasmas und daher sind Toxizitätstests bei heterologen Spezies nicht relevant. Gammaplex enthält hochreine Immunglobuline und wurde in präklinischen hämodynamischen Monitoring-Studien getestet. Es gibt keine Anhaltspunkte für Wirkungen auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz bei ähnlichen Infusionsgeschwindigkeiten wie sie im klinischen Bereich angewendet werden. Bei höheren Infusionsgeschwindigkeiten oder dem ungefähr 2- bis 7-Fachen der im klinischen Bereich angewendeten Infusionsgeschwindigkeit wurde eine hypertensive Wirkung festgestellt. Es wurden keine anderen präklinischen Studien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyzin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Gammaflex 10 % muss nach dem Öffnen sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml, 100 ml oder 200 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ II-Glas mit einem Halobutylstopfen.

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche (50 ml oder 100 ml oder 200 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Präparat sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Dornhofstraße, 63263 Neu-Isenburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11904.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. HERKUNFTSLÄNDER DES VERWENDETEN BLUTPLASMAS

USA

12. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig