



Gebrauchsinformation und Fachinformation

Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA

b) Stoffgruppe

Blutzubereitung, Plasma zur Transfusion

2. Anwendungsgebiete

Notfallsubstitution einer klinisch relevanten Blutungsneigung oder einer manifesten Blutung bei komplexen Störungen des Hämostasesystems, besonders bei schwerem Leberparenchymschaden oder im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). In jedem Fall hat die Behandlung der ursächlichen Krankheit Priorität. Da eine DIC immer eine Komplikation einer schweren Grunderkrankung (z.B. Sepsis, Schock, Polytrauma) darstellt, sollte GFP nicht ohne Behandlung der zugrunde liegenden Pathomechanismen verabreicht werden.

- Verdünnungs- und/oder Verlustkoagulopathien bei schwerem akuten Blutverlust
- Substitution bei Faktor V- und / oder Faktor XI - Mangel
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Austauschtransfusion.

Eine Gabe von GFP ist nicht angezeigt als Volumen-, Eiweiß- und Albuminersatz, zur Immunglobulinsubstitution, zur parenteralen Ernährung und zur Antagonisierung oraler Antikoagulanzen.

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Absolut:

- Bekannte Überempfindlichkeiten gegen Amotosalen-HCl oder Psoralene. In diesem Fall sollte Gefrorenes Frischplasma, das mit diesem Pathogenreduktionsverfahren behandelt wurde, nicht verwendet werden.
- Plasmaeiweiß-Unverträglichkeit.

Relativ:

- Kardiale Dekompensation, Hypervolämie, Hyperhydratation, Lungenödem
- nachgewiesener IgA-Mangel.

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Amotosalen/Licht-behandelte „Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA“ darf nicht zusätzlich mit Gamma- oder Röntgenstrahlen behandelt werden. Plasma wird AB0-gleich über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert. In Ausnahmefällen können auch AB0-kompatible Plasmen (s. Querschnitts-Leitlinien) transfundiert werden. Es sollte in der Regel schnell infundiert werden, dem Zustand des Patienten entsprechend ist der Kreislauf zu kontrollieren. Werden mehr als 50 ml/min beim Erwachsenen appliziert, ist eine zusätzliche Gabe von Kalzium erforderlich. Bei neonataler Transfusion sollte sorgfältig auf Anzeichen einer Zitratintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden. Eine Erwärmung des therapeutischen Plasmas mit dafür zugelassenen Geräten ist notwendig bei Massivtransfusion, Patienten mit Unterkühlung vor Transfusion, Kälteagglutininkrankheit, hochtrügigen Kälteantikörpern, Vasospasmus auf Kältereiz oder bei Früh- und Neugeborenen, Kindern.

c) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, soweit sie die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinflussen können und Hauptinkompatibilitäten

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht bekannt. Wegen der möglichen Aktivierung der Gerinnungsfaktoren dürfen kalziumhaltige Lösungen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem appliziert werden. Die Beimischung von Medikamenten zum Plasma ist nicht zulässig.

d) Verwendung für besondere Personengruppen

Schwangerschaft und Stillzeit: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände. Schwangere und stillende Frauen, sowie Kinder unter 12 Jahren wurden in den klinischen Prüfungen nicht untersucht. Es liegen jedoch keine Sicherheitsbedenken gegenüber diesen Personengruppen vor. Transfusionserfolg und Nebenwirkungen sind bei diesen Personengruppen besonders eng zu überwachen.

Anwendung bei Kindern, Neugeborenen, Föten: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Anwendung bei Neugeborenen unter Lichttherapie: Neugeborene, die während einer Lichttherapie zur Behandlung von Hyperbilirubinämie Frischplasma benötigen, sollten nur mit Lichttherapiegeräten behandelt werden, die Licht mit einer Wellenlänge größer als 425 nm aussenden. Andernfalls kann es zu einer Wechselwirkung zwischen dem UVA-Licht und dem Restgehalt des zur Herstellung des „Gefrorenes Frischplasma PR, HAEMA“ verwendeten Psoralens (Amotosalen) und damit zu einem Erythem kommen. Bei Lichttherapie mit einer Wellenlänge kleiner als 425 nm dürfen nur native Frischplasmen transfundiert werden.

Stark immunsupprimierte Patienten: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen: Nach der Transfusion von Plasma sollte eine Ruhepause von mindestens ½ Stunde eingehalten werden.

e) Warnhinweise

sind nicht angeordnet

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

a) Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach dem klinischen Bild und dem Ergebnis von Blutgerinnungsuntersuchungen. Zur Orientierung hinsichtlich der initialen Dosis gilt die Faustregel: 1 ml Plasma/kg Körpergewicht erhöht den Faktorengehalt um bis zu 1 %. Um eine hämostyptische Wirkung zu erreichen, sind beim Erwachsenen initial mindestens 3 bis 4 Einheiten Plasma erforderlich.

b) Art der Anwendung

Zur i. v. Infusion nach Auftauen

c) Häufigkeit der Verabreichung

Nach Indikationsstellung

d) Dauer der Behandlung

Nach Indikationsstellung

e) Überdosierung

Bei hoher Dosis besteht die Gefahr einer Kreislaufüberlastung.

f) Notfallmaßnahmen

Treten Unverträglichkeiten auf, so ist die Transfusion unverzüglich abzubrechen, der Venenzugang jedoch offen zu halten und eine Behandlung, der Schwere der Symptome gemäß, nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie einzuleiten. Bei Hypervolämie kann eine Volumenreduktion angezeigt sein.

5. Nebenwirkungen

- Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberlastung des Kreislaufs (Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung) kommen, sie kann insbesondere bei Herzkreislauferkrankungen zu akutem Herzversagen mit Lungenödem führen.
- Zitratintoxikationen sind bei schneller Transfusion und bei größeren Volumina insbesondere bei Leberfunktionsstörungen, Schock, Azidose, Hypothermie sowie bei Neugeborenen möglich.
- Transfusionsinduzierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI).
- Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Amotosalen und seinen Photoabbauprodukten (z.B. allergische und andere anaphylaktoide Reaktionen). Immunologische Reaktionen durch Bildung von Neoantigenen sind bisher nicht bekannt.
- Anaphylaktische Reaktionen bei Empfängern mit angeborenem IgA-Mangel
- Bei Massivtransfusionen kann eine transfusionsinduzierte Hypothermie auftreten.
- Eine Bildung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren ist möglich.
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.
- Durch das zusätzlich angewandte Pathogenreduktionsverfahren mit dem „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/ UVA) verlieren Viren, Bakterien, Parasiten und Restleukozyten weitgehend ihre Teilungsfähigkeit. Das Risiko einer bakteriellen, viralen oder parasitären Kontamination oder einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung ist nicht mit allerletzter Sicherheit auszuschließen. Jedoch wird insbesondere die Inaktivierung von umhüllten Viren (HIV, HBV, HCV) und Leukozyten als sicher erachtet. Eine effiziente Inaktivierung von einigen nicht-umhüllten Viren (z. B. HAV und Parvovirus B19) ist nicht gewährleistet. Das Pathogenreduktionsverfahren ist gegenüber einem breiten Spektrum von gram-positiven und gram-negativen Bakterien sehr effektiv; jedoch gegenüber einzelnen Bakterien-Spezies (z. B. Pseudomonas aeruginosa mit 4,5 log Reduktion) nur eingeschränkt effektiv. Bakterielle Sporen (z.B. von Clostridium perfringens oder Bacillus cereus) lassen sich mit dem hier angewandten Pathogenreduktionsverfahren nicht abtöten. Die Belastung mit Pyrogenen wird durch das Pathogenreduktionsverfahren nicht unterbunden, daher sind pyrogene Reaktionen (auch schwerwiegende) des Empfängers nicht auszuschließen.
- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Dies gilt z. B. für Hepatitisviren, seltener für HIV. Eine Übertragung von Parasiten wie z.B. Malariaerregern ist grundsätzlich möglich.
- Im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland wurde über Einzelfälle berichtet, in denen bei Empfängern von Transfusionen, deren Spender später an der varianten Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK) erkrankten, ebenfalls der „Erreger“ (so genannte Prionen) nachgewiesen wurde. Bei der vCJK handelt es sich um eine in Deutschland bislang nicht beobachtete Erkrankung, die durch den Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln aus BSE-kranken Rindern erworben werden kann.

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 773 116, Telefax: +49 6103 771 268, Website: www.pei.de bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de anzuzeigen. Patienten sind darüber zu informieren, dass sie sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden sollen, wenn sie Nebenwirkungen bemerken. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation und Fachinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt dem Paul-Ehrlich-Institut anzeigen. In dem Patienten Nebenwirkungen melden, können sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.



6. Pharmakologische Eigenschaften

Das Plasma einer Einzelblutspende in Stabilisatorlösung enthält neben den Gerinnungs- und Fibrinolyseproteinen auch deren Inhibitoren. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders. Die Aktivität der im aufgetauten Plasma gemessenen Enzyme und Inhibitoren unterliegt individuellen Schwankungen, beträgt aber mindestens 70% ihrer ursprünglichen Aktivität. Durch die Leukozytendepletion vor dem Tieffrieren auf $< 1 \times 10^6$ Leukozyten pro Standardpackung wird das Risiko einer Immunisierung gegen humane leukozytäre Alloantigene (HLA) und durch das Pathogenreduktionsverfahren die Übertragung mitosefähiger immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert. Gefrorenes Frischplasma enthält keine körpereigene Substanzen in unphysiologischer Konzentration. Das Pathogenreduktionsverfahren basiert auf der Zugabe von Amotosalen und nachfolgender UVA-Bestrahlung. Trotz der effizienten Entfernung von Amotosalen durch ein Adsorptionsverfahren sind sehr geringe Mengen von Amotosalen ($< 2 \mu\text{M}$) und dessen Photoproducten D und E (Dimere von Amotosalen) im gefrorenen Frischplasma nachweisbar. Tierversuche mit einmaliger und wiederholter Verabreichung von Amotosalen in Dosierungen, die ein Vielfaches über der klinisch zu erwartenden Exposition von Amotosalen lagen, ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes toxikologisches Risiko für die Anwendung von „Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA“. Es gibt keine Anzeichen auf Phototoxizität nach intravenöser Anwendung der 40-fachen üblichen klinischen Dosis bei Ratten.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

- Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA wird bei Temperaturen unter -30°C gelagert. Bei Einhaltung der Kühlkette beträgt die Haltbarkeit 12 Monate.
- Nach Ablauf des Verfalldatums darf das GFP nicht mehr verwendet werden.
- Gefrorenes Plasma muss unmittelbar vor der Infusion bei Temperaturen nicht über 37°C aufgetaut werden. Alle Protein-niederschläge (Kryoproteine) müssen gelöst sein, deshalb ist während des Auftauvorgangs auf gute Durchmischung des Beutelinhalts zu achten. Schütteln ist zu vermeiden.
- Zum Auftauen der Plasmen dürfen nur für diesen Zweck geeignete Geräte eingesetzt werden.
- Das Risiko der bakteriellen Kontamination des GFP beim Auftauen muss vermieden werden. Der Beutel ist zerbrechlich.
- Ein durch das Transfusionsbesteck geöffneter Plasmabeutel muss unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 6 Stunden transfundiert werden.
- Aufgetautes Plasma darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden.

b) Optische Prüfung

Unmittelbar vor der Transfusion muss jeder Plasmabeutel einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden. Der Inhalt beschädigter Beutel (z.B. Risse in der Folie) darf auf keinen Fall zur Transfusion verwendet werden.

c) Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Wirkstoffe (nach Art und Menge)

1 ml Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA enthält
Gerinnungsaktives Human-Frischplasma 0,91–0,95 ml

Sonstige Bestandteile bezogen auf 1 ml

Stabilisator Na-Zitrat 4% ¹⁾ 0,05–0,09 ml

¹⁾ 1000 ml Na-Zitrat-Stabilisatorlösung enthalten

Natriumcitrat- Dihydrat Ph. Eur. 40 g

Aqua ad iniectionem 1000 ml

Restzellzahlen

Erythrozyten $< 4,0 \times 10^9 / \text{l}$

Leukozyten $< 1,0 \times 10^6 / \text{TE}$

Thrombozyten $< 50 \times 10^9 / \text{l}$

Restgehalt

Amotosalen $< 2 \mu\text{mol/l}$

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

190 bis 300 ml Infusionslösung zur i. v. Infusion nach Auftauen, im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Haema AG, Landsteinerstraße 1, 04103 Leipzig

f) Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat

Haema AG, Landsteinerstraße 1, 04103 Leipzig

g) Zulassungsnummer

PEI.H.11543.01.1

h) Datum der Erteilung der Zulassung

18.03.2013

i) Arzneimittelstatus

Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise

Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:

Da bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von Infektionskrankheiten nicht völlig auszuschließen ist, werden Maßnahmen getroffen, um das Risiko einer Übertragung von infektiösem Material zu minimieren: Für die Herstellung von „Gefrorenes Plasmapherese-Frischplasma PR, HAEMA“ werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf die vorgeschriebenen Infektionsparameter Humanes Immundefizienz Virus (Anti-HIV-1/2-Ak, HIV-1 Genom), Hepatitis-B-Virus (HBsAg, Anti-HBc-Ak), Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E Virus (HEV-Genom), West-Nil-Virus (WNV-Genom, saisonale Testung 01.06. bis 30.11.) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Durch das zusätzliche Pathogenreduktionsverfahren mittels „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/UVA) kann von einer weiteren Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern (Viren, Bakterien und Parasiten) ausgegangen werden. Darüber hinaus kann durch die Leukozytendepletion das Risiko einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren (CMV, HTLV-1/2, EBV u.a.) und Bakterien (Yersinia enterocolitica) vermindert werden.

Qualitätssicherung:

Für die Transfusion von GFP sind von den Einrichtungen der Krankenversorgung Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung nach § 15 des Transfusionsgesetzes zu ergreifen. Dazu gehören u. a. detaillierte Anweisungen sowohl für die Indikationsstellung und die Dosierung abhängig von der Grunderkrankung und dem klinischen Erscheinungsbild (z.B. bei Verlust- und/oder Verdünnungs-koagulopathie, Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Austauschtransfusionen), Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit der Konserve vor der Transfusion und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfuserfolges, eventuell gebildeter Antikörper und Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, für zu ergreifender Prophylaxemaßnahmen etc.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen. Die jeweils aktuelle „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)“ sowie gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Institutes sind zu berücksichtigen.

9. Datum der letzten Überarbeitung

22.09.2021