

Gebrauchsinformation und Fachinformation Gefrorenes Frischplasma, HAEMA

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Gefrorenes Frischplasma, HAEMA

b) Stoffgruppe

zelluläre Blutzubereitung

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
- Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Austauschtransfusion.

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

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Absolut: Plasmaeiweiß-Unverträglichkeit.

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

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Plasma wird AB0-gleich über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert. In Ausnahmefällen können Plasmen AB0-kompatibel transfundiert werden. Unmittelbar vor der Transfusion ist ein AB0-Identitätstest (Bedside-Test) am Empfängerblut vorzunehmen. 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.

Zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion müssen folgenden, besonders gefährdeten Patienten ausschließlich mit mindestens 25 Gy bestrahlte Plasmen transfundiert werden:

- Frühgeborenen (bis zur Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)
- Neugeborenen bei Verdacht auf Immundefizienz,
- Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion*
- Patienten bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut)
- Patienten 7 – 14 Tage vor autologer Stammzellentnahme
- Patienten bei autologer Stammzelltransplantation (bis ca. drei Monate nach Transplantation)
- Patienten mit schwerem Immundefektsyndrom oder mit AIDS
- Patienten mit M. Hodgkin (alle Stadien)
- Patienten bei Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxycyformycin)
- Patienten bei Therapie mit Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern (z.B. Alemtuzumab, ATG/ALG)
- Patienten bei Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, Patienten mit Leukämien, malignen Lymphomen, soliden Tumoren*

* nicht gesicherte Indikationen

(siehe auch „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“)

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. Schwangeren sollten in der Regel nur Präparate verabreicht werden, die auf Abwesenheit von Zytomegalievirus (CMV)-Antikörper getestet oder vor dem Tieffrieren leukozytendepletiert wurden.

Anwendung bei Kindern, Neugeborenen und Föten:

Für Austauschtransfusionen bei Neugeborenen und Föten dürfen nur bestrahlte Plasmen verwendet werden, die auf Abwesenheit von Zytomegalievirus (CMV)-Antikörper getestet oder vor dem Tieffrieren leukozytendepletiert wurden.

Immunsupprimierten Patienten

sollten nach Möglichkeit nur Präparate verabreicht werden, die auf Abwesenheit von Zytomegalievirus (CMV)-Antikörper getestet oder vor dem Tieffrieren leukozytendepletiert wurden. Stark immunsupprimierten Patienten dürfen darüber hinaus nur bestrahlte Präparate transfundiert werden

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 etwa 1 bis 2 %. Um eine hämostatische Wirkung zu erreichen, sind beim Erwachsenen initial mindestens 3 bis 4 Einheiten Plasma erforderlich. Detaillierte Dosierungsanweisungen, z.B. bei Verlust- oder Verdünnungs-koagulopathie, Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Austauschtransfusionen sind im Rahmen einer patientenbezogenen Qualitätssicherung durch die transfusionsverantwortlichen Personen zu erstellen.

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 unerwarteten Transfusionsreaktionen ist der Transfusionsbeauftragte zu benachrichtigen, der entsprechend geeignete Maßnahmen einleiten muss.

5. Nebenwirkungen

- Volumenbelastung kann insbesondere bei Herzkreislaufkrankungen 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) durch granulozytenspezifische Antikörper des Spenders.
- In seltenen Fällen wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.
- Eine Bildung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren ist möglich.
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.
- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Dies gilt z. B. für Hepatitiden, seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS).
- 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.

6. Pharmakologische Eigenschaften

Das Plasma einer Einzelblutspende in Stabilisatorlösung enthält neben den Gerinnungs- und Fibrinolyseproenzymen auch deren Inhibitoren. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren unterliegt individuellen Schwankungen. Im aufgetauten Plasma muss die Aktivität der Enzyme und Inhibitoren mindestens 70% ihrer ursprünglichen individuellen Aktivität betragen. Durch die Leukozytendepletion vor dem Tiefrieren auf $< 1 \times 10^5$ Leukozyten pro Standardpackung wird das Risiko einer Immunisierung gegen humane leukozytäre Alloantigene (HLA) stark vermindert.

7. Weitere Hinweise**a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit**

- Gefrorenes Frischplasma, HAEMA wird bei Temperaturen von -30 °C bis -45 °C gelagert. Bei Einhaltung der Kühlkette beträgt die Haltbarkeit 24 Monate.
- Nach Ablauf des Verfallsdatums darf das GFP nicht mehr verwendet werden.
- Gefrorenes Plasma muss unmittelbar vor der Infusion bei Temperaturen nicht über 37 °C aufgetaut werden. Alle Proteinniederschläge (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.
- Durch ein geeignetes Qualitätssicherungssystem beim Anwender muss das Risiko der bakteriellen Kontamination des GFP beim Auftauen vermieden werden.
- Eine durch das Transfusionsbesteck geöffnete Konserve muss unverzüglich verbraucht werden.
- Aufgetautes Plasma darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden.
- Die Aufbewahrung muss unzugänglich für Unbefugte und Kinder erfolgen.

b) Optische Prüfung

Der tiefgefrorene Beutel ist zerbrechlich. Unmittelbar vor der Transfusion muss daher 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)**

250 – 350 ml gerinnungsaktives Humanplasma aus einer einzelnen Blutspende von 450 ml bis 500 ml

1 ml Gefrorenes Frischplasma, HAEMA enthält:

Human-Frischplasma 0,72-0,88 ml

sonstige Bestandteile**bezogen auf 1 ml**

Stabilisator CPD ¹⁾ 0,12-0,28 ml

¹⁾ 100 ml CPD-Stabilisatorlösung enthalten

Trinatriumcitrat Dihydrat	2630,0 mg
Citronensäuremonohydrat	327,0 mg
Glucose wasserfrei	2320,0 mg
Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat	251,0 mg
Wasser zur Injektion ad	100,0 ml

Restzellzahlen:

Erythrozyten	$< 6,0 \times 10^9 / l$
Leukozyten	$< 1,0 \times 10^6 / TE$
Thrombozyten	$< 50 \times 10^9 / l$

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

250 – 350 ml Infusionslösung zur i. v. Infusion nach Auftauen, im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

HAEMA AG, Zentrale BIO CITY Leipzig, Deutscher Platz 5e, 04103 Leipzig

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

HAEMA AG, Zentrale BIO CITY Leipzig, Deutscher Platz 5e, 04103 Leipzig

g) Zulassungsnummer

PEI.H.03288.01.1

h) Datum der Erteilung oder der Verlängerung der Zulassung

07.12.2005

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 *Gefrorenem Frischplasma*, HAEMA werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis auf Antikörper gegen HIV Typ 1 und 2, Hepatitis-C-Virus (aHCV-Ak) und Treponema pallidum sowie auf Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigene (HBsAg), anti-HBc, das HCV-Genom (HCV-PCR) und das HIV-1-Genom (HIV-PCR) getestet wurden. Der ALT-Wert darf den akzeptierten Grenzwert nicht überschreiten. Das Plasma wird einer Quarantänelagerung von 4 Monaten unterzogen. Das bedeutet, dass nach 4 Monaten der Spender erneut auf Antikörper gegen HIV Typ 1 und 2, HCV sowie auf HBsAg, anti-HBc, HCV-Genom, HIV-Genom und ggf. TPPA getestet wird und dass das Plasma erst nach erneut negativen Ergebnissen für den Arzneimittelverkehr freigegeben wird.

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 Dosierung abhängig von der Grunderkrankung und dem klinischen Erscheinungsbild (z.B. bei Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie, Substitution bei Faktor V- und Faktor XI-Mangel, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Austauschtransfusionen), Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit der Blutzubereitung vor der Transfusion und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolges, eventuell gebildeter Antikörper und Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, für zu ergreifende 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 aktuellen "Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)" sowie gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Institutes sind zu berücksichtigen.

9. Datum der letzten Überarbeitung

09.04.2009