

## Wortlaut der Gebrauchsinformation und Fachinformation im Sinne der §§ 11 und 11a AMG

### Gebrauchsinformation und Fachinformation

#### Leukozytendepletiertes Gefrorenes Frischplasma aus Vollblutentnahme

#### 1. Identifizierung des Arzneimittels

##### a) Bezeichnung

Gefrorenes Frischplasma (LU), Vollblut, CPD

##### b) Stoffgruppe

plasmatische 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 auch AB0-kompatible Plasmen (s. Hämotherapie-Richtlinien) 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.

Zu Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion müssen folgenden, besonders gefährdeten Patienten ausschließlich mit mindestens 25 Gy bestrahlte Plasmen trans-

fundiert 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, Cladrabin, Deoxycorynformycin)
  - 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.

Neugeborenen dürfen nur bestrahlte Plasmen transfundiert werden.

Stark immunsupprimierten Patienten dürfen nur bestrahlte Plasmen transfundiert werden.

Auswirkung auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen: nach der Transfusion von Plasma sollte eine Ruhepause von mindestens 1/2 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 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 Kreislaufüberbelastung.

**f) Notfallmaßnahmen**

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

**5. Nebenwirkungen**

- Volumenbelastung kann insbesondere bei Herzkreislauferkrankungen zu akutem Herzversagen mit Lungenödem führen.
- Zitratintoxikationen sind bei schneller Transfusion und bei größeren Volumina insbesondere bei Leberfunktionsstörung, Schock, Azidose, Hypothermie sowie bei Neugeborenen möglich.
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- In seltenen Fällen werden 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 im aufgetauten Plasma gemessenen Enzyme und Inhibitoren unterliegt individuellen Schwankungen und muss mindestens 70% ihrer ursprünglichen Aktivität betragen. Durch die Leukozytendepletion vor dem Tieffrieren auf  $< 1 \times 10^6$  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 „Gefrorenes Frischplasma (LU), Vollblut, CPD“ ist 24 Monate bei -27°C bis -40°C haltbar. (Kühlkette beachten).
- Plasma darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet 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 Beutelinhaltes 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 tiefgefrorene Beutel ist zerbrechlich.
- Ein durch das Transfusionsbesteck geöffneter Plasmabeutel muss unverzüglich 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 (qualitativ und quantitativ)**arzneilich wirksame Bestandteile:

0,76 bis 0,83 L/L gerinnungsaktives Humanplasma aus einer einzelnen Vollblutspende

wirksame Bestandteile:

0,17 bis 0,24 L/L CPD-Stabilisatorlösung (Pharm. Eur.)

Restleukozytenzahl: <  $1 \times 10^6$  / Standard-Packung

Resterythrozytenzahl: <  $6 \times 10^9$  / L

Restthrombozytenzahl: <  $20 \times 10^9$  / L

**sonstige Bestandteile (qualitativ)**

entfällt

**d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis**

240 bis 320 ml Infusionslösung im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

**e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung**

Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH

Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen

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

Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH

Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen

**g) Zulassungsnummer**

PEI.H.03320.01.1

**h) Datum der Erteilung der Zulassung**

05.05.2009

**i) Arzneimittelstatus**

Verschreibungspflichtig

**8. Sonstige Hinweise****Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:**

Da bei der Anwendung 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 Frischplasma (LU), Vollblut, CPD“ werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf 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) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Das Plasma wird einer Quarantänelagerung von 4 Monaten unterzogen. Das bedeutet, dass nach 4 Monaten der Plasmaspender erneut auf alle Infektionsmarker wie bei der Spende getestet wird und dass das „Gefrorenes Frischplasma (LU), Vollblut, CPD“ erst nach erneut negativem Ergebnis für den Arzneimittelverkehr freigegeben wird. 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 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-Instituts sind zu berücksichtigen.

**17. Datum der letzten Überarbeitung**

Mai 2009