Gebrauchsinformation und Fachinformation

Gefrorenes Frischplasma MB

1. Identifizierung des Arzneimittels
a) Bezeichnung
Gefrorenes Frischplasma MB

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 Gefrorenes Frischplasma (GFP) nicht ohne Behandlung der zugrunde liegenden Pathomechanismen verabreicht werden.
- Verdünnungs- und/oder Verlustkoagulopathien
- 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 und zur parenteralen Ernährung.

3. Informationen zur Anwendung
a) Gegenanzeigen
Absolut:
- Plasmaeiweiß-Unverträglichkeit
- Unverträglichkeit gegenüber Methylenblau und seinen Photoabbauprodukten Azur A, B und C

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 Mikrometer 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 Citratintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden. Retrospektive Studien mit Methylenblau (MB)-/Licht-behandeltem Plasma lassen gegenüber unbehandeltem GFP eine eingeschränkte Wirksamkeit in spezifischen klinischen Situationen vermuten. Daher sollte insbesondere bei Massivtransfusionen und Plasmaaustausch auf eine möglicherweise geringere blutstillende Wirkung mit entsprechend höherem Verbrauch des Gefrorenen Frischplasmas MB (GFP MB) geachtet werden.
GFP MB darf nicht zusätzlich mit Gammastrahlen behandelt werden.

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.
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 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.
- Citratintoxikationen 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.
- Allergie gegen Methylenblau und seine Photoabbauprodukte

- 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). Das MB-/Licht-behandelte Plasma weist keine Sicherheit gegen nicht umhüllte Viren wie Hepatitis-A- und Parvovirus B19 auf.
- 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
(1) 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, ☏ +49 610377-3116, 🖷 +49 610377-1268, Website: www.pei.de, bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de anzuzeigen.

(2) 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. Indem Patienten Nebenwirkungen melden, können sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6. Pharmakologische Eigenschaften

a) Pharmakodynamische 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 Aktivitäten der im aufgetauten Plasma in vitro gemessenen hämostaseologisch wirksamen Plasmaproteine (Enzyme, Inhibitoren) unterliegen individuellen Schwankungen. Sie müssen mindestens 70% ihrer ursprünglichen Aktivitäten betragen. Die Aktivitäten im GFP MB erfüllen dies und entsprechen damit denen im GFP. In verschiedenen Arbeiten ist berichtet worden, dass die MB-/Lichtbehandlung zu einer Beeinträchtigung der Fibrinpolymerisation führen kann. Für die klinische Auswirkung dieser festgestellten Veränderungen liegen jedoch keine aussagekräftigen klinischen Studien vor.

b) Pharmakokinetische Eigenschaften

Die im GFP MB enthaltenen hämostaseologisch wirksamen Plasmaproteine haben in vitro gemessene Aktivitäten, die weitgehend denen von nicht virusinaktivierten gefrorenen Frischplasmen entsprechen, weshalb normale Halbwertzeiten der hämostaseologisch wirksamen Plasmaproteine nach der Transfusion anzunehmen sind.

c) Vorklinische Sicherheitsdaten

Methylenblau und seine Fotoabbauprodukte Azur A, B und C, die in Spuren im Produkt verbleiben, gaben in Tierversuchen bei wesentlich höheren Dosierungen, als bei der Anwendung von GFP MB am Menschen zu erwartenden Exposition, keine Hinweise auf ein erhöhtes toxikologisches Potential.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

- GFP MB ist bei -27 °C bis -45 °C 36 Monate haltbar (Kühlkette beachten).
- GFP MB darf nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.
- GFP MB 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.
- 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, 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
Wirkstoff: 0,80 bis 0,84 ml/ml gerinnungsaktives Humanplasma der deklarierten Blutgruppe, aus einer einzelnen Vollblutspende.
Sonstige Bestandteile: 0,16 bis 0,20 ml/ml CPD-Stabilisatorlösung (Ph. Eur.: Citronensäure, Natriumcitrat, Glucose, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke), ≤0,2 Mikromol/l Phenothiazine [Methylenblau (Ph.Eur.), Azur A, B, C];
Thrombozyten <2 x 10^6/ml, Erythrozyten <6 x 10^5/ml, Leukozyten <1 x 10^4/l

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis
265 ml (230 bis 300 ml) Infusionslösung im CE-zertifizierten Kunststoffbeutel; jeweiliges Füllvolumen in ml auf dem Behältnis deklariert.

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung
Blutspendedienst der Landesverbände des Deutschen Roten Kreuzes Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH, Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷 05041 772-334 (Kurzform: DRK-Blutspendedienst NSTOB, 31830 Springe, Tel. 05041 772-0)

f) Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat
DRK-Blutspendedienst NSTOB, Zentralinstitut Springe Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷 05041 772-334

g) Zulassungsnummer
PEI.H.03308.01.1

h) Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung
13.11.2012

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 GFP

MB werden ausschließlich Spenden gesunder einheimischer, unbezahlter Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf Humanes Immundefizienzvirus (HIV-1/2-Ak, HIV-1-Genom), Hepatitis-B-Virus (HBsAg, HBc-Ak, HBV-Genom mit einer Mindestsensitivität von 2.000 IU/ml bezogen auf die Einzelspende), Hepatitis-C -Virus (HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E-Virus (HEV-Genom), West-Nil-Virus (WNV-Genom) und Treponema pallidum (Treponema pallidum-Ak). GFP MB aus Spenden mit wiederholt reaktivem Ergebnis auf HBc-Antikörper ist negativ getestet auf HBV-Genom und enthält mindestens 100 IU/l an schützenden HBs-Antikörpern. Fakultativ werden auch Präparate aus Spenden hergestellt, die zusätzlich mit negativem Ergebnis auf die Abwesenheit von CMV-Antikörpern (CMV-Ak) untersucht worden sind. Das Präparat wird nach dem Theraflex®-MB-Plasma-Verfahren virusinaktiviert, um die Gefahr einer potenziellen Virusübertragung weiter zu minimieren. Durch die Zugabe von 1 Mikromol/l Methylenblau und anschließende Lichtbehandlung werden die lipidumhüllten Viren HBV, HIV, HCV, CMV, sowie West-Nil-Virus (WNV) und Herpes-simplex-Virus (HSV), auf deren Abwesenheit beim routinemäßigen Screening nicht getestet wird, effizient inaktiviert.
Darüber hinaus kann durch die Leukozytendepletion das Risiko einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren (HTLV-1/2, CMV, EBV u.a.) und Bakterien (Yersinia enterocolitica) vermindert werden.
Qualitätssicherung: Für die Transfusion von Plasmen 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 des Präparats vor der Transfusion und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolgs, eventuell gebildeter Antikörper und Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren, für zu ergreifende Prophylaxemaßnahmen. 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-Instituts sind zu berücksichtigen.
Besondere Maßnahmen für die Beseitigung: Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten oder der davon stammenden Abfallmaterialien ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

9. Datum der letzten Überarbeitung
April 2020