

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Gefrorenes pathogenreduziertes Apherese frischplasma Th-J

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/oder Faktor XI - Mangel
- Substitution bei von Willebrand-Cleaving-Protease-Mangel
- Plasmaaustausch (z.B. TTP, HUS, u.a.)

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

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Amotosalen-HCl oder Psoralene. In diesem Fall sollten andere zugelassene therapeutische Plasmen verwendet werden.

Absolut: Plasmaeiweiß-Unverträglichkeit, nachgewiesener IgA-Mangel

Relativ: Kardiale Dekompensation, Hypervolämie, Hyperhydratation, Lungenödem

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 Citratintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst 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.

Anwendung bei Neugeborenen unter Lichttherapie: Neugeborene, die während einer Lichttherapie zur Behandlung von Hyperbilirubinämie Plasmatransfusionen benötigen, sollten nur mit Lichttherapiegeräten behandelt werden, die Licht mit einer Wellenlänge

größer als 425 nm aussenden. Anderenfalls kann es zu einer Wechselwirkung zwischen dem UV-A-Licht und dem Restgehalt des zur Herstellung des „Gefrorenen pathogenreduzierten Apherese-frischplasmas Th-J“ verwendeten Psoralens (Amotosalen) und damit zu einem Erythem kommen. Bei Lichttherapie mit einer Wellenlänge kleiner als 425 nm dürfen nur unbehandelte gefrorene Frischplasmen 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 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 Kreislaufüberbelastung.

f) Notfallmaßnahmen

Treten Unverträglichkeiten auf, so ist die Transfusion unverzüglich abubrechen, 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 Volumenüberbelastung 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). Alle Spenderinnen mit positiver Schwangerschaftsanamnese werden gemäß Stufenplanaufgabe vom 10. Juni 2009 getestet, nur AK-negativ getestete Spenderinnen werden zur Plasmaspende zugelassen.
- In seltenen Fällen werden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.
- Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Amotosalen und seinen Photoabbauprodukten (z.B. allergische und andere anaphylaktoide Reaktionen).

- Eine Bildung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren ist möglich.
- Durch das zusätzlich angewandte Pathogeninaktivierungsverfahren mit dem „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/UVA) verlieren Viren, Bakterien, Parasiten und Restleukozyten weitgehend ihre Teilungsfähigkeit. Das Risiko einer bakteriellen, viralen oder parasitären Kontamination ist nicht mit allerletzter Sicherheit auszuschließen. Die Inaktivierung von umhüllten Viren (HIV, HBV, HCV) und Leukozyten wird als sicher erachtet. Eine effiziente Inaktivierung von nicht-umhüllten Viren (z.B. HAV und Parvovirus B19) ist nicht gewährleistet. Bakterielle Kontaminationen in Frischplasma werden in der Regel durch unsachgemäße Handhabung beim Auftauen verursacht. Für bei der Herstellung verursachte bakterielle Kontaminationen erweist sich das Pathogeninaktivierungsverfahren gegenüber einem breiten Spektrum von gram-positiven und gram-negativen Bakterien sehr effektiv. Bakterielle Sporen (z.B. von Clostridium perfringens oder Bacillus cereus) lassen sich mit dem hier angewandten Pathogeninaktivierungsverfahren nicht abtöten. Prionen werden durch das Verfahren nicht inaktiviert.
- 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 Apherese vom Einzelspender in Stabilisatorlösung enthält neben den Gerinnungs- und Fibrinolyseproenzymen auch deren Inhibitoren. Die Proteinkonzentration ist abhängig vom Eiweißspiegel des einzelnen Blutspenders, deren Grenzwert für die Plasmapherese mit mindestens 60 g/l im Serum des Spenders festgelegt ist. Die Aktivität der im aufgetauten Plasma gemessenen Enzyme und Inhibitoren unterliegt individuellen Schwankungen und muss mindestens 70% ihrer ursprünglichen Aktivität betragen.

Das Plasma wird vor dem Pathogeninaktivierungsverfahren über einen 0,65 µm Filter zusätzlich zelldepletiert.

Das Pathogeninaktivierungsverfahren 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 (< 2µM) und dessen Photoprodukten D und E (Dimere von Amotosalen) im gefrorenem 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 „Gefrorenem pathogenreduziertem Apheresefrischplasma Th-J“. Es gibt keine Anzeichen auf Phototoxizität nach intravenöser Anwendung der 40-fachen üblichen klinischen Dosis bei Ratten.

Das „Gefrorenes pathogenreduziertes Apheresefrischplasma Th-J“ enthält keine körpereigenen Stoffe in unphysiologischer Konzentration.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

- „Gefrorenes pathogenreduziertes Apherese-frischplasma Th-J“ ist 6 Monate bei $< -30^{\circ}\text{C}$ (Toleranz $+3^{\circ}\text{C}$) bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum 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, 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)

0,88-0,93 (ml/ml) gerinnungsaktives Humanplasma aus einer Apheresespende vom Einzelspender

Sonstige Bestandteile

0,07 – 0,12 (ml/ml) Stabilisatorlösung Natriumcitrat 4%

Restleukozyten/Einheit $< 10^6$, Restthrombozyten $< 50 \times 10^9/l$, Resterythrozyten $< 6 \times 10^9/l$, Restgehalt Amosalen: $< 2 \mu\text{M}$

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

200±10 ml Infusionslösung im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Universitätsklinikum Jena, Bachstr. 18; 07743 Jena

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

Universitätsklinikum Jena, Institut für Transfusionsmedizin, Erlanger Allee 101; 07747 Jena

g) Zulassungsnummer

PEI.H.11468.01.1

h) Datum der Erteilung oder der Verlängerung der Zulassung

26.01.2012

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 „Gefrorenem pathogenreduziertem Apheresefrischplasma Th-J,“ 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, HBV-Genom), Hepatitis-C Virus (Anti-HCV-Ak, HCV Genom), Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Darüber hinaus kann durch die zusätzlichen Filtrationen des Plasmas das Restrisiko einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren (CMV, HTLV-1/2, EBV u.a.) und Bakterien (Yersinia enterocolitica) zusätzlich vermindert werden. Die anschließende Pathogeninaktivierung mittels „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/UVA) führt zu einer weiteren Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern (Viren, Bakterien und Parasiten).

Qualitätssicherung: Für die Transfusion von GFP sind von den Einrichtungen der Krankenversorgung Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung nach §15 des Transfusionsgesetzes durchzuführen. 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/oder 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 sowie die erforderlichen Prophylaxemaßnahmen etc.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten ist entsprechend den Vorgaben des TFG in der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

Die jeweils aktuellen „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“, die „Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, sowie gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts sind zu berücksichtigen.

9. Datum der letzten Überarbeitung

19.01.2011