

## Plasma (frisch gefroren), leukozytendepletiert, pathogeninaktiviert (INTERCEPT®)

Blutspende SRK Schweiz AG

Humanplasma hergestellt aus einem Plasmapool von max. sechs ABO Blutgruppen-identischen Vollblutspenden oder aus einer maschinellen Plasmapherese, pathogeninaktiviert nach dem INTERCEPT®-Verfahren

### Zusammensetzung

FGPpi wird aus dem gepoolten Plasma von bis zu sechs ABO Blutgruppen-identischen Vollblutspenden hergestellt oder mittels maschineller Plasmapherese von einem Spender gewonnen. Das Hämaphereseplasma kann in 2 oder 3 Portionen (Splits) aufgeteilt werden, das gepoolte Plasma in bis zu sechs. Das Plasma wird innerhalb von 20 Stunden nach der Entnahme auf  $\leq -30^{\circ}\text{C}$  durchgefroren.

Das Plasma enthält die Bestandteile des menschlichen Plasmas in weitgehend physiologischer Menge und Aktivität sowie Antikoagulans-Lösung CPD oder ACD (siehe Tabelle).

Das Plasma einer Einzelblutspende in Antikoagulans-Lösung enthält neben den Gerinnungs- und Fibrinolyseproenzymen auch deren Inhibitoren. Die Aktivität der im aufgetauten Plasma gemessenen Enzyme und Inhibitoren unterliegt individuellen Schwankungen und muss mindestens 50% ihrer ursprünglichen Aktivität betragen. Gefrorenes Frischplasma enthält weder körpereigene Substanzen in unphysiologischer Konzentration noch körperfremde Stoffe, ausser den in der Antikoagulans-Lösung deklarierten.

Das Produkt ist annähernd zellfrei ( $<4 \times 10^6$  Erythrozyten/ml,  $<1 \times 10^6$  Leukozyten/E [E= Einheit= Plasmabeutel],  $<50 \times 10^9$  Thrombozyten/L). Die Proteinkonzentration beträgt ca. 60g/l, ca. 5% der Proteinfraction des Plasmas sind Gerinnungseiwisse (Aktivatoren und Inhibitoren der Gerinnung und Fibrinolyse) sowie die Proteine des Komplementsystems.

Antikoagulans-Lösung	ACD-A g/l	CPD g/l	CPDA-1 g/l
Natriumcitratdihydrat	22,0	26,3	26,3
Zitronensäuremonohydrat	8,0	3,27	3,27
Glukosemonohydrat	24,5	25,5	31,9
Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat	–	2,51	2,51
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000 ml	ad 1000 ml	ad 1000 ml
Menge (ml) auf 100 ml Vollblut	15,0	14,0	14,0

Der Anteil von Antikoagulans-Lösung ist wesentlich abhängig vom Spenderhämatokrit und liegt zwischen 17% und 22% bei Vollblutplasmen. Dieser Anteil ist bei Aphereseplasmen zwischen 11% und 15%.

Das Volumen beträgt etwa 200 ml +/- 10%.

### Pathogeninaktivierung

Zweck: Die Pathogeninaktivierung verhindert das Wachstum von Bakterien, zudem werden viele Viren inaktiviert. Insbesondere werden zahlreiche Erreger von Krankheiten, wofür die Blutspende nicht getestet werden kann, durch die Pathogeninaktivierung wirksam inaktiviert. Die Produkte gelten als CMV-negativ. Durch das Pathogeninaktivierungsverfahren verlieren die im FGP verbliebenen Leukozyten ihre Mitosefähigkeit. Daher kann auf eine Gamma-Bestrahlung zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion verzichtet werden, sofern diese indiziert wäre.

Vorgehen: Die Pathogeninaktivierung erfolgt mit dem INTERCEPT®-Verfahren der Firma Cerus Europe B.V., das von Swissmedic zugelassen (Zul.Nr. 58835) worden ist. Swissmedic bewilligt die Durchführung des Verfahrens durch die Blutspendedienste nach Validierung. Bei dem Verfahren wird zur Inaktivierung von pathogenen Erregern Amotosalen-HCl zugesetzt. Nach der Behandlung mit UVA-Licht (320 bis 400nm) wird freies Amotosalen durch Adsorptions-Filtration weitgehend entfernt. Die Inaktivierung erfolgt durch Interkalierung des Amotosalens in die DNA (und RNA) von Erregern, die durch die UVA-Bestrahlung irreversibel wird.

Ein ausführliche, von Swissmedic und Cerus, erstellte Fachinfo zum INTERCEPT®-Verfahren kann beim Hersteller des FGPpi angefordert werden.

Aufgrund der Pathogeninaktivierung sind die Gerinnungsfaktoren leicht vermindert gegenüber unbehandeltem Plasma. Insbesondere kann das Fibrinogen um ca. 20% niedrigere Werte aufweisen, welche jedoch im physiologischen Bereich bleiben.

Nach der Inaktivierung wird das Plasma portioniert. Eine Einheit FGPpi enthält 180-220ml transfundierbares Humanplasma.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Kritische Mangelzustände an gerinnungsaktiven Faktoren wie:

- Verdünnungskoagulopathie mit manifester Blutung oder Unterschreitung der kritischen Hämostaseschwellen gemäss gerinnungsanalytischem Befund im Rahmen einer Massivtransfusion.
- Akute disseminierte intravasale Gerinnung im Rahmen einer Vielzahl von Grundkrankheiten mit Verbrauchskoagulopathie mit abnormer Blutungstendenz und/oder Mikrothrombosierungen in lebenswichtigen Organen.
- Vitamin-K-Mangelzustände mit lebensbedrohlicher Blutungsgefahr resp. dringend notwendigem Eingriff, bei welchen nicht auf den Effekt der intravenösen Gabe von Vitamin K gewartet werden kann (z.B. Überdosierung von oralen Antikoagulantien, Neugeborene). Kombination mit anderen gerinnungsaktiven Produkten (z.B. PPSB) empfohlen.
- Mangel mehrerer Gerinnungsfaktoren bei Lebererkrankungen.
- Mangel einzelner Gerinnungsfaktoren, sofern kein spezifisches Produkt für die Substitutionstherapie zur Verfügung steht, wie bei Faktor-V- und Faktor-XI-Mangel.
- Mangel an C1-Esterase-Inhibitor: Das Produkt ist angezeigt zur schnellen Behebung des Angio-Ödems, sofern kein spezifisches Konzentrat von C1-Esterase-Inhibitor zur Verfügung steht.
- Plasmaaustausch thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP).
- Nicht beherrschbare, lebensbedrohliche Infektionen bei Patienten mit Mangel an Komplementfaktoren.

### Dosierung/Anwendung

Da die normalen Plasmakonzentrationen, die biologischen Halbwertszeiten und die funktionell kritischen Defizite der Gerinnungsaktivatoren und -inhibitoren sowie die Faktoren anderer Enzymsysteme individuell sehr unterschiedlich sind, ist die Dosierung bei allen Indikationen individuell und empirisch. Sie muss durch wiederholte Untersuchung der Gerinnungsparameter festgelegt und überprüft werden, wobei nebst der Ausgangslage die Erfassung von Verlaufstrends wichtig ist.

Faustregeln für initiale Therapie:

- a. 10 bis 15ml FGPpi pro kg Körpergewicht. Dies entspricht bei einem Erwachsenen rund 4 bis 6 Einheiten FGPpi

b. 1ml Plasma/kg Körpergewicht erhöht den Faktorengehalt um bis zu 1%.

Die Indikation für weitere Gaben richtet sich nach Klinik und den oben genannten Parametern. Daneben ist im Einzelfall eine Kombination mit der Gabe von Faktorkonzentraten zu empfehlen (z.B. Gabe von Fibrinogenkonzentrat bei einer Konzentration von  $<1,0\text{g/l}$ ).

Bis zur Verwendung muss FGPPi ununterbrochen bei Temperaturen von  $\leq -25^\circ\text{C}$  aufbewahrt werden.

#### *Vorbereitung für Anwendung*

Das Produkt ist erst unmittelbar vor der Transfusion und unter kontrollierten Bedingungen bei Temperaturen von  $\leq 37^\circ\text{C}$  aufzutauen (z.B. in einem Wasserbad). Es ist darauf zu achten, dass Plasma- und Schutzbeutel unbeschädigt sind (Achtung: im gefrorenen Zustand sind Beutel zerbrechlich). Der Inhalt beschädigter Beutel darf nicht zur Transfusion verwendet werden. Gelegentliches Schwenken ist beim Auftauvorgang, der im Wasserbad bei  $37^\circ\text{C}$  rund 20 Minuten dauert, angebracht, um etwaige Proteinniederschläge (Kryoproteine) in Lösung zu bringen. Schütteln ist zu vermeiden.

Einmal aufgetaut, muss das Produkt unverzüglich transfundiert werden. Bei Lagerung bei einer Temperatur von  $2^\circ$  bis  $6^\circ\text{C}$  kann das aufgetaute Plasma unter Berücksichtigung der kontinuierlich abnehmenden Gerinnungsaktivität noch bis maximal nach 6 Stunden transfundiert werden. Nach neueren Studien kann eine längere Lagerung (bis zu einer Woche) bei  $2^\circ$  bis  $6^\circ\text{C}$  erfolgen für die Notfalltherapie, dies muss jedoch in der anwendenden Einrichtung validiert werden.

#### *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.

Nicht gebrauchtes Plasma muss vernichtet werden. FGPPi darf keinesfalls für Transfusionszwecke wieder eingefroren werden.

FGPPi wird ABO-blutgruppenkompatibel und intravenös über ein Transfusionsbesteck mit Partikelfilter ( $170\text{--}230\mu\text{m}$ ) verabreicht.

Über denselben venösen Zugang dürfen gleichzeitig mit dem FGPPi keine anderen Substanzen (z.B. Medikamente, Albumin, kalziumhaltige und glukosehaltige Lösungen) verabreicht werden.

Das Produkt muss vor einer Transfusion auf allfällige Gerinnung geprüft werden.

#### **Kontraindikationen**

Man sollte FGPPi nicht verwenden, wenn mit spezifischen Mitteln Plasmamangelzustände (Volumenersatz, Faktorkonzentrate, Immunglobulin oder Albumin) behandelt werden können.

Patienten mit zirkulierenden Antikörpern gegen IgA dürfen nur mit IgA-defizientem FGPPi behandelt werden.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Eine sehr rasche Zufuhr grosser Mengen FGPPi kann wegen des Zitratgehaltes eine Hypokalzämie verursachen. Werden mehr als  $50\text{ ml/min}$  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.

FGPPi ist ABO-blutgruppenkompatibel zu transfundieren, um eine Hämolyse zu verhindern.

Nach Plasmainfusion soll mindestens eine halbe Stunde klinisch überwacht werden.

UV-Bestrahlung Neugeborene: Aufgrund des Erythemrisikos, das auf der potentiellen Interaktion zwischen ultraviolettem Licht (unter  $400\text{nm}$ ) und der Restmenge von Amotosalen beruht, dürfen bei Anwendung des Produktes bei Neugeborenen nur noch Lichtquellen verwendet werden, deren Wellenlänge über  $425\text{ nm}$  und/ oder deren untere Grenze der Emissionsbandbreite bei  $> 375\text{ nm}$  liegen. Ist dies nicht möglich, dürfen FGP Produkte verwendet werden, die nicht pathogen inaktiviert wurden.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Mit FGPPi sind weder Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt worden, noch ist bekannt, ob das Produkt eine Gefahr für das ungeborene Leben darstellt. FGPPi darf einer schwangeren Frau nur dann verabreicht werden, wenn eine vitale Indikation besteht.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

##### *Allgemein*

Alle unerwünschten Ereignisse müssen gemäss gültigen Gesetzen und Verordnungen an Swissmedic gemeldet werden.

##### *Infektionsgefahr*

Eine Übertragung infektiöser Erreger, insbesondere solcher von bisher unbekannter Natur oder solcher, auf deren Anwesenheit nicht getestet wird, oder von HBV, HIV-1/2, und HCV im diagnostischen Fenster, kann nicht ausgeschlossen werden. Das Übertragungsrisiko ist durch das Pathogeninaktivierungsverfahren jedoch signifikant vermindert.

Im Vereinigten Königreich Grossbritannien und Nordirland wurde über Einzelfälle berichtet, bei denen nach Transfusion von Blutprodukten, welche von Spendern stammten, die später an der varianten Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK) erkrankten, ebenfalls der «Erreger» (so genannte Prionen) nachgewiesen wurde. In der Schweiz wurde eine derartige Übertragung bislang nicht nachgewiesen. Pathogeninaktivierung hat auf Prionen keinen Effekt.

##### *Immunologische Reaktionen*

Gelegentlich treten allergische Reaktionen gegen lösliche Plasmabestandteile in Form von lokaler oder generalisierter Urticaria auf. Vereinzelt können anaphylaktische Reaktionen, in sehr schweren Fällen anaphylaktische Schockzustände auftreten.

Eine Immunisierung des Empfängers gegen Leukozytenantigene ist bei der hochdosierten Anwendung trotz weitgehender Zellfreiheit möglich.

Das TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) ist eine Lungeninsuffizienz, die in den ersten 6 Stunden nach Transfusion auftritt. Es kommt selten vor. In 50% der gemeldeten Fälle sind anti-HLA resp. anti-granulozytäre Antikörper im Spenderplasma nachgewiesen. Durch Ausschluss von Spenderinnen, die schon einmal schwanger waren, konnte das Risiko gesenkt werden.

Eine Bildung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren ist möglich.

##### *Sonstige*

Bei nicht sachgerechter Dosierung und/oder Infusionsgeschwindigkeit kann es zu Kreislaufüberlastung kommen (TACO: Transfusion-Associated Circulatory Overload).

Bei Leberfunktionsstörungen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislauf-Reaktionen infolge von Zitratreaktionen möglich.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

FGPPi verbessert bei einem Mangelzustand mehrerer Gerinnungsfaktoren die Gerinnungsaktivität und beeinflusst die Hämostase günstig.

Die Plasmabestandteile, insbesondere die Gerinnungseiwisse von FGPPi sind nach Transfusion sofort verfügbar. Spezielle Daten über die in-vivo Kinetik der in diesem Produkt enthaltenen Wirkstoffe liegen nicht vor. Die Halbwertszeiten der Eliminationsraten aus dem Kreislauf nach intravenöser Infusion liegen ohne Verlust oder Verbrauch je nach Faktor zwischen wenigen Stunden (Faktor VII) und einigen Tagen (Fibrinogen, Faktor XIII). Die funktionell kritischen Schwellenwerte variieren für die einzelnen Gerinnungsfaktoren zwischen 5% und etwa 40% der Norm. In der Praxis sind deshalb die Globaltests der

plasmatischen Gerinnung (Prothrombinzeit und aPTT) aufschlussreicher als Aktivitätsbestimmungen einzelner Faktoren. Auch neuere Verfahren der Gerinnungsbeurteilung (Thrombelastografie, endogenes Thrombinpotential) können bei entsprechender Erfahrung zur Beurteilung eingesetzt werden.

**Sonstige Hinweise**

FGPpi ist ununterbrochen bei ≤-25°C zu lagern. Unter diesen Bedingungen beträgt die Haltbarkeit 24 Monate nach Entnahme. Nach Ablauf des Verfalldatums darf das Produkt nicht mehr verwendet werden.

**Allgemeine Bemerkungen**

Diese Fachinformation ist als Zusatzinformation zum sich auf dem Produkt befindlichen Etikett zu betrachten. Bei Differenzen gilt jeweils die Angabe auf dem Etikett. Sie richtet sich an Anwender, mithin an Ärzte und andere ausgebildete Medizinalpersonen.

Das FGPpi ist ein biologisches Produkt. Es enthält menschliches Plasma bei dem zusätzlich zur sorgfältigen Spenderauswahl und den zurzeit vorgeschriebenen Labortests das Infektionsrisiko durch eine Pathogeninaktivierung erheblich reduziert wurde.

Die Indikationsstellung für FGPpi hat streng zu erfolgen, um unangemessene Transfusionen zu vermeiden.

Wenn immer möglich sollte der gezielte Einsatz virusinaktivierter spezifischer Produkte (Einzelfaktoren) dem des FGPpi vorgezogen und/oder zumindest ergänzend in Betracht gezogen werden.

Eine professionelle Beurteilung, basierend auf der Analyse des klinischen Zustandes, bestimmt die Auswahl des Produktes, dessen Dosierung, die Transfusionsgeschwindigkeit und alle Entscheidungen, die nicht durch diese Fachinformation abgedeckt sind.

Dem Arzt wird nachdrücklich empfohlen, den Patienten – soweit dies im konkreten Fall möglich ist über die potentiellen Risiken und Nebenwirkungen einer Transfusion aufzuklären.

Zwecks Sicherstellung der Zuordnung von Blutprodukt und Empfänger (z.B. bei einem Look back) ist der Anwender verpflichtet, die Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum) sowie den Produktnamen, dessen Kennzeichnung und Herkunft, zu registrieren und aufzubewahren.

**Herkunft des FGPpi**

Das für die Herstellung von FGPpi verwendete Blut stammt von freiwilligen und unbezahlten Spendern, die in der Schweiz gespendet haben und über die Risikosituationen im Zusammenhang mit bestimmten Infektionen vor der Spende informiert worden sind. Diese Information soll Personen, die sich Risikosituationen ausgesetzt haben, vom Spenden abhalten. Die Spender werden gemäss den Spendetauglichkeitskriterien der Blutspende SRK Schweiz, basierend auf nationalen und internationalen Richtlinien, auf ihre Eignung zur Spende überprüft. Die Spenderbeurteilung basiert insbesondere auf den Antworten, die von den Spendern auf dem Fragebogen zu ihrem Gesundheitszustand gegeben wurden. Die geltenden Spende-Kriterien der Blutspende SRK Schweiz schützen den Spendenden vor übermässigem Verlust an Immunglobulinen oder Gesamteiweiss und tragen damit auch zu einem weitgehend normalen Gehalt von solchen im Produkt bei.

**Die Blutuntersuchungen**

Jede Blutspende wird vor der Produktfreigabe untersucht. Hierzu zählt die ABO-Blutgruppen- und die Rhesus-D-Bestimmung. Gemäss den Vorschriften der Blutspende SRK Schweiz wird jede Spende mittels autorisierter Tests auf HBsAg, HBV mittels HBV-PCR, anti HIV-1/2, HIV mittels HIV-PCR, anti-HCV, HCV mittels HCV-PCR und Antikörper gegen Treponema pallidum untersucht.

**Sonstige Hinweise**

Labile Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und frisch gefrorenes Plasma unterstehen dem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz HMG). Das Heilmittelgesetz, als auch die entsprechenden Verordnungen (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung AMBV und Arzneimittelverordnung VAM) sind seit dem 1.1.2002 in Kraft. Die zuständige Behörde ist das Heilmittelinstitut (Swissmedic). Die vorliegende Fachinformation des Herstellers unterliegt nicht der behördlichen Kontrolle.

**Vertriebsfirma**

Blutspende SRK Schweiz, 3001 Bern.

**Herstellerin**

Blutspende SRK Schweiz, 3001 Bern.

(Die Produkte werden unter der Verantwortung der Regionalen Blutspendedienste nach den Regeln der Blutspende SRK Schweiz und nationalen und internationalen Regeln hergestellt.)

**Stand der Information**

März 2017

30082 / 11.08.2021

**Produkt**  
Beschreibung

Firma  
Kleinste Packung

Preis  
CHF

Abgabekat.  
Rückerstattungskat.

PLASMA frisch gefroren INTERCEPT (nb)  
505AXQ3 Blutplasma