

1. a) BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS

Octaplas® LG

1. b) STOFF- ODER INDIKATIONS-GRUPPE

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 Octaplas® LG nicht ohne Behandlung der zugrundeliegenden Pathomechanismen verabreicht werden.
- Verdünnungs-, Verbrauchs- und/oder Verlustkoagulopathien
- Substitution bei Faktor-V- und Faktor-XI-Mangel
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Austauschtransfusion

Octaplas® LG enthält außer den Gerinnungsfaktoren auch deren Inhibitoren. Das Präparat ist vor allem bei Blutungsneigung aufgrund komplexer Störungen des Hämostasesystems einzusetzen. Im Vordergrund stehen Verdünnungs- und/oder Verlustkoagulopathien im Rahmen der Massivtransfusion und die disseminierte intravasale Gerinnung. Octaplas® LG kann zur Notfallsubstitution bei allen Koagulopathien eingesetzt werden. Da z.Zt. keine Präparate der Blutgerinnungsfaktoren V und XI verfügbar sind, kann es zu ihrer Substitution eingesetzt werden.

3. a) GEGENANZEIGEN

Absolut:

- Plasmaeiweiß-Unverträglichkeit
- Patienten mit selektivem Serum-IgA-Mangel und anti-IgA-Antikörpern

Relativ:

- kardiale Dekompensation, Hypervolämie, Hyperhydratation, Lungenödem

Octaplas® LG ist nicht angezeigt als Volumen-, Eiweiß- und Albuminersatz, zur Immunglobulinsubstitution und zur parenteralen Ernährung.

3. b) VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Plasma wird ABO-gleich über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert. In Ausnahmefällen können auch ABO-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 des Patienten angepasst werden.

Abhängig von der Grunderkrankung kann eine Aktivierung der Gerinnung bei Operationen, z.B. im Rahmen von Lebertransplantationen mit Massivtransfusionen, zu einer Hyperfibrinolyse führen. Bei solchen komplexen Hämostasesstörungen ist die Plasmagabe zur Unterstützung eines ausgeglichenen Verhältnisses von Faktoren und Inhibitoren angezeigt. Octaplas® LG enthält den physiologischen Fibrinolyseinhibitor α_2 -Antiplasmin in verminderter Konzentration, so dass das beschriebene Risiko einer hämostatischen Imbalance hin zur Hyperfibrinolyse in Einzelfällen nicht immer ausreichend kompensiert werden kann.

In diesen Fällen ist daher besonders sorgsam auf Zeichen einer starken Blutungsneigung zu achten. Gegebenenfalls wird eine antifibrinolytische Therapie erforderlich sein.

Bei einer Lagerung von Octaplas® LG nach dem Auftauen für maximal 24 Stunden bei +2 bis +8 °C oder für maximal 8 Stunden bei Raumtemperatur (+20 bis +25 °C) kann es zu einer erhöhten Freisetzung des Weichmachers DEHP (Di(2-ethylhexyl)-phthalat) aus der Beutelfolie in das Arzneimittel kommen. Die hierbei erreichten Konzentrationen werden für sich betrachtet als nicht bedenklich erachtet. Dennoch sollte beachtet werden, dass bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer medizinischer Verfahren, die zu einer Erhöhung der DEHP-Belastung führen können, wie z. B. auf Intensivstationen durch Drainagen, Katheter usw., die DEHP-Exposition insgesamt deutlich erhöht sein könnte. Da DEHP unter anderem als reproduktionstoxisch klassifiziert wurde, ist dies insbesondere bei Risikogruppen, wie Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen bis zur Pubertät sowie schwangeren Frauen und stillenden Müttern zu beachten.

Um das Risiko einer venösen Thromboembolie zu verringern, das durch die im Vergleich zu normalem Plasma verminderte Protein S-Aktivität von Octaplas® LG verursacht wird, sollte Octaplas® LG bei allen Patienten mit einem Risiko für thrombotische Komplikationen mit Vorsicht angewendet und entsprechende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos in Betracht gezogen werden.

Verwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen derzeit noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Informationen zum Hepatitis E-Virus (HEV), siehe Abschnitt 5a.

Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nach der Transfusion von Plasma sollte eine Ruhepause von mindestens 1 Stunde eingehalten werden.

3. c) WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

Trotzdem darf Octaplas® LG nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Kalziumhaltige Lösungen dürfen wegen der Gefahr von Gerinnselbildung nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem gegeben werden.

Interferenzen

Passiv übertragene Analyte (z.B. beta-humanes Choriongonadotropin) können zu irreführenden positiven Testergebnissen bezüglich der analysierten Substanz führen.

3. d) WARNHINWEISE

keine

4. 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.

Bei massiven Transfusionen hat sich die Gabe eines Beutels Plasma pro 3 Beutel Erythrozytenkonzentrat bewährt.

Mit Octaplas® LG werden Gerinnungsfaktoren in physiologischer Konzentration zugeführt; es erfolgt jedoch keine Anreicherung von Gerinnungsfaktoren. Das Präparat ist daher bei massivem Verlust an Gerinnungsfaktoren, z.B. Faktor VIII, Prothrombinkomplexfaktoren, Antithrombin III, nicht zur Therapie geeignet.

Zitrattoxizität kann bei Volumina von mehr als 0,020–0,025 mmol Zitrat pro kg Körpergewicht pro Minute auftreten. Daher sollte die Infusionsrate 1 ml Octaplas LG pro kg Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten.

Das Ansprechen sollte sowohl klinisch als auch durch Messung der globalen Gerinnungsparameter und/oder spezifischer Gerinnungsfaktoren überwacht werden.

4. b) ART DER ANWENDUNG

Zur i. v. Infusion nach Auftauen

1. Das Auftauen von Octaplas® LG muss rasch bei +37 °C erfolgen und darf nur mit speziell dafür zugelassenen Geräten durchgeführt werden. Eine Überwärmung auf mehr als +40 °C muss vermieden werden.
2. Gelegentliches Schwenken des Beutels beschleunigt den Auftauvorgang (nicht schütteln!).
3. Das Auftauen ist erst beendet, wenn alle Kryoproteine (= weißlicher Niederschlag) gelöst sind. Octaplas® LG kann nach dem Auftauen auch bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank) maximal 24 Stunden oder bei Raumtemperatur (+20 °C bis +25 °C) bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden, bevor es verwendet wird.

4. Aufgetautes Octaplas® LG soll über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert werden.

- Octaplas® LG der Blutgruppe AB kann für Patienten aller Blutgruppen verwendet werden, dies sollte aber Notfällen vorbehalten bleiben.
- Vor der Transfusion ist der Plasmabeutel auf Beschädigungen wie z.B. Risse in der Folie zu prüfen. Beschädigungen sind u. a. durch in den Umbeutel austretendes Plasma erkennbar. Der Inhalt beschädigter Beutel darf auf keinen Fall transfundiert werden.
- Aufgetautes Octaplas® LG darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden. Es ist genauso wie nicht verbrauchtes Plasma zu verwerfen.

4. c) HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG

Nach Indikationsstellung

4. d) DAUER DER BEHANDLUNG

Nach Indikationsstellung

4. e) ÜBERDOSIERUNG

Bei hoher Dosis besteht die Gefahr einer Kreislaufüberlastung (Hypervolämie).

5. a) NEBENWIRKUNGEN

- In seltenen Fällen werden allergische (anaphylaktische oder anaphylaktoide) Reaktionen beobachtet.
- Eine Bildung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren ist möglich.
- Zitratintoxikationen sind bei schneller Transfusion und bei größeren Volumina insbesondere bei Leberfunktionsstörung, Schock, Azidose, Hypothermie sowie bei Neugeborenen möglich.
- Bei sehr hoher Dosierung oder Infusionsgeschwindigkeit besteht die Gefahr einer Hypervolämie, sie kann insbesondere bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu akutem Herzversagen mit Lungenödem führen.
- Eine transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) wurde bisher bei Octaplas® LG nicht beobachtet.

Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Medikamenten zählen die Auswahl der Spender, Untersuchung der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Produktionsschritte zu Inaktivierung/Entfernung von Viren und Prionen (s. Abschnitt 14). Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HI-Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV) und Hepatitis C-Virus (HCV).

Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Hepatitis A-Virus (HAV), Hepatitis E-Virus (HEV) und Parvovirus B19 nur begrenzt wirksam sein.

Bei immungeschwächten Patienten und bei Schwangeren, die nicht über Antikörper gegen Parvovirus B19 verfügen, können durch Ringelröteln Komplikationen ausgelöst werden. HEV-Infektionen können ebenfalls schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen haben, die nicht über Antikörper gegen HEV verfügen.

Das Risiko einer Übertragung dieser Viren wird durch die im Pool immer vorhandenen Antikörper minimiert, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden.

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“ (sogenannte 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

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, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

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.

Zitrattoxizität

Bei Patienten, die das Produkt in hohen Infusionsraten erhalten, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Patienten, die sich einem Plasma-Austauschverfahren unterziehen, können Symptome auftreten, die durch Zitrattoxizität und damit verbundener Hypokalzämie verursacht werden.

In klinischen Studien mit Octaplas® LG und in dessen Anwendungsphase nach der Zulassung wurden folgende Nebenwirkungen identifiziert:

Siehe Tabelle auf Seite 3

5. b) NOTFALLMASSNAHMEN, SYMPTOME UND GEGENMITTEL

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/Lungenödem ist ein sofortiger Abbruch der Transfusion angezeigt. Bei Hypervolämie kann eine Volumenreduktion angezeigt sein.

6. DAUER DER HALTBARKEIT

48 Monate

6. a) VERFALLDATUM

Das Verfalldatum ist auf dem Beuteletikett aufgedruckt. Octaplas® LG darf nach diesem Datum nicht mehr verwendet werden.

6. b) AUFBEWAHRUNG

Bei einer Temperatur von –18 °C oder kälter und vor Licht geschützt aufbewahren.

Nach dem Auftauen kann Octaplas® LG auch bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank) maximal 24 Stunden oder bei Raumtemperatur (+20 °C bis +25 °C) bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden, bevor es verwendet wird.

Nicht verbrauchtes Octaplas® LG darf nicht wieder für Transfusionszwecke eingefroren werden und muss verworfen werden.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

6. c) VISUELLE PRÜFUNG

Vor der Transfusion ist der Plasmabeutel auf Beschädigungen wie z.B. Risse in der Folie zu prüfen. Beschädigungen sind u. a. durch in den Umbeutel austretendes Plasma erkennbar. Der Inhalt beschädigter Beutel darf auf keinen Fall transfundiert werden.

6. d) ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE

1 ml Infusionslösung enthält:

Wirkstoffe:

45–70 mg Plasmaproteine. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren in Octaplas® LG beträgt mindestens 0,5 I.E./ml.

Sonstige Bestandteile:

Natriumcitrat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Glycin

6. e) DARREICHUNGSFORM UND INHALT

200 ml Infusionslösung, tiefgefroren im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat
10 × 200 ml Infusionslösung, tiefgefroren im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

6. f) PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER UND HERSTELLER

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Tel.: 02173-917-0
Fax: 02173-917-111
E-Mail: info@octapharma.de
www.octapharma.de

Nebenwirkungen, die für Octaplas® LG identifiziert wurden

Systemorganklasse*	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 oder ≥ 1 % bis < 10 %)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100 oder ≥ 0,1 % bis < 1 %)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 oder ≥ 0,01 % bis < 0,1 %)	Sehr selten (< 1/10.000 oder < 0,01 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				hämolytische Anämie hämorrhagische Diathese
Erkrankungen des Immunsystems		anaphylaktoide Reaktion	Überempfindlichkeit	anaphylaktischer Schock anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen				Angst Agitation Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems		Hypästhesie		Schwindel Parästhesie
Herzerkrankungen				Herzstillstand Arrhythmie Tachykardie
Gefäßerkrankungen				Thromboembolie (LLT) Hypotonie Hypertonie Kreislaufkollaps Gesichtsrotung und Hitzegefühl (Flushing)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Hypoxie		Respiratorische Insuffizienz Lungenblutungen Bronchospasmus Lungenödem Dyspnoe respiratorische Störungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Übelkeit		Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Pruritus			Hautausschlag (erythematös) Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		Brustschmerz Beschwerden in der Brust Schüttelfrost lokalisiertes Ödem Unwohlsein Reaktion an der Applikationsstelle
Untersuchungen				Antikörpertest positiv verminderte Sauerstoffsättigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				transfusionsbedingte Kreislaufüberlastung Zitrattoxizität hämolytische Transfusionsreaktion

*Diese Tabelle enthält bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (MedDRA Preferred Terms, PTs), sofern nicht anders angegeben.
LLT, Begriff der niedrigsten Ebene gemäß MedDRA (MedDRA Lowest Level Term)

7. GENEHMIGUNGEN IM VERFAHREN DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG

Entfällt

8. DATUM DER TEXTÜBERARBEITUNG

April 2019

9. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Österreich, USA

10. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

10. a) PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Octaplas® LG enthält neben den Gerinnungs- und Fibrinolyseproenzymen auch deren Inhi-

bitoren. Die Funktionen der Plasmaproteine in Octaplas® LG entsprechen denen der physiologischen Plasmaproteine.

10. b) PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Die in Octaplas® LG vorliegenden Plasmaproteine haben nach der Transfusion annähernd normale Halbwertszeiten und sind durch die intravenöse Verabreichung sofort verfügbar.

10. c) VORKLINISCHE SICHERHEITSDATEN

In entsprechenden Versuchen konnte gezeigt werden, dass die im Produkt verbleibenden Spuren von TNBP und Octoxynol weder bei kurzzeitiger noch bei längerfristiger Anwendung des Präparates toxische Effekte verursachen.

Tierversuche erbrachten keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen.

Anwendung bei Früh- und Neugeborenen: Dazu wurde eine Untersuchung zur akuten Toxizität mit TNBP und Octoxynol an neugeborenen Ratten durchgeführt. Nach den Ergebnissen ist anzunehmen, dass akut toxische Effekte nach einer Austauschtransfusion bei Neu- und Frühgeborenen nicht zu erwarten sind.

Die Studie liefert keinen Aufschluss darüber, ob mögliche Beeinträchtigungen der Entwicklung bis zum Erwachsenenalter und Spätfolgen zu erwarten sind, da entsprechende Beobachtungen nicht durchgeführt wurden.

11. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.02698.01.1

**12. DATUM DER ERSTZULASSUNG/
ZULASSUNGSVERLÄNGERUNG**

06.06.2006 / 28.05.2014

**13. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

14. WEITERE ANGABEN

Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:

Bisher wurde keine Übertragung der varianten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vC₂JK) durch Plasma-Transfusion beobachtet. Dennoch wurde in den Herstellungsprozess von Octaplas® LG ein zusätzlicher chromatographischer Schritt zur spezifischen Anreicherung von Prionen integriert. Auf diese Weise wird die Sicherheitsreserve zur Entfernung von möglicherweise im Plasma vorhandenen Infektionserregern dieser Krankheit erhöht.

Das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern wird durch das Testen des gesamten Plasmas auf das Erbmateriale von Viren minimiert. Es wird nur Plasma verwendet, bei dem sowohl die serologischen Tests als auch Tests mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) auf HIV, HBV, HCV und HAV negativ sind. Darüber hinaus werden Plasmapools nur bei einem Gehalt an Parvovirus B19-Erbmateriale von $\leq 10,0$ I.E./ μ l und einem definierten Mindestgehalt an Parvovirus-B19-Antikörpern verwendet.

Zur Virusinaktivierung wird die Behandlung mit dem Solvent-Detergent (S/D)-Verfahren durchgeführt.

Octaplas® LG hat einen definierten Mindestgehalt an neutralisierenden Antikörpern gegen HAV.

Für Patienten, die regelmäßig Blut und Blutprodukte humanen Ursprungs erhalten, wird ein angemessener Hepatitis-Impfschutz (HAV, HBV) empfohlen.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt