

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

PLASMAGRADE soluzione per infusione

Plasma umano congelato

AB0 gruppo specifico

trattato con solvente-detergente

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è PLASMAGRADE e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare PLASMAGRADE
3. Come usare PLASMAGRADE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PLASMAGRADE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è PLASMAGRADE e a che cosa serve

PLASMAGRADE è una soluzione di Plasma umano congelato AB0 gruppo specifico contenente tutti i normali componenti del plasma quali albumina, immunoglobuline ed altre globuline, fattori della coagulazione, fattori del complemento e loro inibitori. Il contenuto e la distribuzione delle proteine plasmatiche in PLASMAGRADE sono comparabili a quelli del plasma fresco congelato (PFC), cioè 45-70 mg/ml.

PLASMAGRADE presenta valori di attività coagulante vicini ai valori corrispondenti del PFC umano normale e ogni fattore è presente alla concentrazione minima di 0,5 UI/ml.

Inoltre, come risultato del trattamento solvente - detergente (SD) e della purificazione, il contenuto in lipidi e lipoproteine è ridotto. Ciò non ha alcun riflesso sulle indicazioni di PLASMAGRADE.

PLASMAGRADE presenta le stesse indicazioni del PFC e si usa nelle seguenti terapie:

- Deficit combinati di fattori della coagulazione come coagulopatie da consumo (alterazione del meccanismo di [coagulazione del sangue](#)), come la coagulazione intravascolare disseminata (CID, sindrome trombo-emorragica acquisita), o le coagulopatie dovute a grave insufficienza epatica o trasfusioni massive;
- Terapia sostitutiva nel deficit di fattori della coagulazione, in situazioni di emergenza quando non sia disponibile il concentrato di uno specifico fattore della coagulazione, come ad esempio il fattore V o il fattore XI, o quando non è possibile una diagnosi di laboratorio specifica;

- Risoluzione dell'attività fibrinolitica (dissoluzione dei coaguli di fibrina che può provocare emorragie) e rapida risoluzione dell'effetto degli anticoagulanti orali (tipo cumarina o indanedione) quando l'azione della vitamina K è insufficiente per riduzione della funzionalità epatica o in situazioni di emergenza;
- Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT, grave malattia acuta del sangue), in genere in associazione a plasmaferesi (procedura terapeutica che permette la separazione della componente liquida del sangue, il plasma, dalla componente cellulare e la rimozione di sostanze in esso presenti);
- In procedure di plasmaferesi intensive, PLASMAGRADE deve essere utilizzato esclusivamente per correggere anomalie coagulative durante le emorragie gravi.

2. Cosa deve sapere prima di usare PLASMAGRADE

Non usi PLASMAGRADE

- se è allergico (ipersensibile) alle proteine plasmatiche o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sa di avere anticorpi contro Immunoglobuline IgA (Deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA).
- se sa di avere bassi livelli di proteina S (una proteina vitamina K dipendente nel sangue).
- Se ha manifestato precedenti reazioni a prodotti del plasma umano o plasma fresco congelato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare PLASMAGRADE.

Faccia particolare attenzione con PLASMAGRADE

- Se ha bassi livelli ematici di immunoglobulina A.
- Se in precedenza ha avuto reazioni allergiche alle proteine plasmatiche, compreso plasma fresco congelato.
- Se soffre di insufficienza cardiaca o di edema polmonare (liquido nei polmoni).
- Se ha un aumentato rischio di complicazioni trombotiche (coaguli di sangue), a causa di un potenziale aumento del rischio di tromboembolia venosa (ostruzione parziale o completa di una vena, da parte di un coagulo di sangue o trombo).

PLASMAGRADE non deve essere utilizzato:

- come plasma expander in pazienti in cui non sia stata documentata alcuna carenza di fattori della coagulazione.
- in caso di emorragia causata da malattia di von Willebrand (vWD malattia dovuta a una disfunzione genetica caratterizzata da emorragie spontanee) o altri deficit coagulativi quando siano disponibili i concentrati degli specifici fattori.
- per correggere l'iperfibrinolisi (massiva dissoluzione incontrollata dei coaguli di fibrina che può provocare emorragie) da deficit dell'inibitore della plasmina (alpha2 antiplasmina) poiché la diluizione con plasma SD trattato, che contiene bassi livelli di alpha2 antiplasmina, potrebbe ridurre i livelli di alpha2 antiplasmina.

Il medico o un altro operatore sanitario la controllerà rigorosamente e la osserverà attentamente durante l'intero periodo dell'infusione con PLASMAGRADE per verificare che non vi siano reazioni.

Come con qualunque prodotto proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

Occasionalmente si possono verificare sintomi quali febbre, manifestazioni cutanee (eruzione cutanea, eruzione eritematosa e orticaria), sensazione di freddo/brividi con o senza febbre, nausea con o senza vomito, edema locale (gonfiore) e reazioni di tipo allergico od anafilattico (grave e rapida reazione allergica).

Se durante la somministrazione del prodotto lei nota qualcuno dei sintomi su elencati, deve avvisare immediatamente il medico o l'operatore sanitario presente, perché questi sintomi possono essere i primi segnali di una reazione allergica.

In caso di reazioni avverse, il medico deciderà se la velocità di infusione deve essere ridotta o l'infusione interrotta, a seconda del tipo e della gravità degli eventi avversi

In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di PLASMAGRADE nei bambini non sono state ancora stabilite.

Nei nati prematuri i dati disponibili sull'uso di PLASMASAFE (*che ha la stessa forma farmaceutica e composizione quali-quantitativa di PLASMAGRADE*) sono molto limitati, pertanto, il prodotto deve essere somministrato soltanto se i benefici sono chiaramente evidenti rispetto ai potenziali rischi.

PLASMAGRADE contiene sodio

Questo medicinale contiene fino ad un massimo di 0,92 g di sodio (componente principale del sale da cucina) per la sacca da 200 ml.

Questo, equivale al 46 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Sicurezza virale di PLASMAGRADE

I medicinali preparati da sangue o plasma umano, vengono sottoposti ad un certo numero di misure di sicurezza per prevenire la trasmissione di infezioni ai pazienti. Queste misure includono:

- un'attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma per assicurare che i donatori potenzialmente infetti vengano esclusi;
- il controllo di ogni donazione e pool di plasma per evidenziare eventuali presenze di virus;
- l'introduzione nella lavorazione del sangue e del plasma di alcuni passaggi capaci di inattivare o rimuovere i virus.

Nonostante queste misure, quando si somministrano medicinali, preparati da sangue o plasma umano la possibilità di trasmettere un'infezione non può essere totalmente esclusa. Ciò vale anche per virus, o altri tipi di agenti infettivi, emergenti o sconosciuti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro lipidico come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus senza involucro lipidico dell'epatite A (HAV).

Le misure adottate possono avere un valore limitato contro i virus senza involucro lipidico come il parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può essere grave in donne in gravidanza (infezione fetale) ed in individui il cui sistema immunitario è depresso o che hanno qualche tipo di anemia (es. anemia falciforme o anemia emolitica).

E' fortemente consigliato che ogni volta che Lei riceve una dose di PLASMAGRADE, il nome e il numero di lotto del prodotto siano registrati, in modo tale da mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto del prodotto utilizzato.

Il medico potrà raccomandarle di sottoporsi a vaccinazione contro l'epatite A e B se Lei riceve regolarmente/ripetutamente medicinali derivati da sangue o plasma umano.

Altri medicinali e PLASMAGRADE

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Durante gli studi clinici la soluzione di proteine plasmatiche umane che hanno la stessa forma farmaceutica e composizione quali-quantitativa di PLASMAGRADE, è stata somministrata in associazione con vari medicinali e non sono state identificate interazioni.

PLASMAGRADE non deve essere miscelato con altri farmaci per la possibilità di inattivazione o precipitazione.

Il prodotto può essere mescolato con globuli rossi e piastrine.

Per evitare la formazione di coaguli non devono essere somministrate tramite la stessa linea infusione soluzioni contenenti calcio.

Non sono note interazioni con altri farmaci.

PLASMAGRADE con cibi, bevande e alcol

Non sono stati osservati effetti.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

La sicurezza di utilizzo di PLASMAGRADE in gravidanza non è stata stabilita in studi clinici controllati. Il prodotto deve pertanto essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento soltanto se chiaramente indicato.

Per il potenziale rischio di trasmissione di parvovirus B19, consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo un'infusione ambulatoriale con PLASMAGRADE, il paziente deve essere tenuto a riposo per un'ora.

PLASMAGRADE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare PLASMAGRADE

PLASMAGRADE può essere utilizzato solo in ospedale o in cliniche e case di cura da parte di professionisti medici o altri operatori sanitari.

- La somministrazione di PLASMAGRADE deve essere basata sulla compatibilità di gruppo ABO.
- In casi di emergenza, PLASMAGRADE gruppo AB può essere considerato come plasma universale, dato che può essere somministrato a qualunque paziente.

Per le Istruzioni sull'uso corretto e il Dosaggio, riferirsi alla sezione "Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari".

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico.

La dose e lo schema di trattamento dipendono dalla situazione clinica individuale e dalle patologie di base, ma 12-15 ml di PLASMAGRADE/Kg di peso corporeo (per un incremento dei livelli del fattore della coagulazione carente di circa il 25%) rappresentano una dose di inizio generalmente accettata.

Il medico stabilirà la dose e lo schema di trattamento adatti a lei.

Uso nei bambini

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti poiché la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo e aggiustata in base alla sua risposta clinica.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni avverse notoriamente associate alla somministrazione di Plasma Fresco Congelato (PFC), possono verificarsi anche con PLASMAGRADE e comprendono:

Comuni:

- reazioni allergiche da acute a lievi (ad esempio orticaria, febbre, brividi, nausea, vomito, dolore addominale o dorso-lombare) per ipersensibilità alle proteine infuse.

Non comuni:

- tossicità da citrati che si manifesta attraverso i seguenti sintomi: affaticamento, parestesie (alterazione della sensibilità degli arti o di altre parti del corpo), tremori e ipocalcemia (diminuzione della quantità di calcio nel sangue) nel corso di procedure di plasmaferesi.

Rari:

- reazioni emolitiche trasfusionali di tipo immediato o ritardato dovute all'incompatibilità tra anticorpi presenti nel PFC e antigeni eritrocitari del ricevente (perciò la somministrazione di PLASMAGRADE deve essere basata sulla compatibilità di gruppo ABO);
- danno polmonare acuto (una sindrome nota come malattia polmonare acuta da trasfusione caratterizzata da brividi, febbre, tosse non produttiva e dispnea) provocato da anticorpi anti-leucociti ad elevata attività;
- porpora passiva post-trasfusionale (PTP) indotta da specifici anticorpi anti-piastrine ad elevata attività e caratterizzata da dispnea (difficoltà respiratoria), eruzione cutanea, febbre, porpora generalizzata (grave malattia acuta del sangue) e trombocitopenia marcata (numero di piastrine inferiore alla norma).

- reazioni allergiche da acute a gravi come reazioni anafilattiche o anafilattoidi, caratterizzate per esempio da arrossamento cutaneo, ipotensione, dolore sottosternale, broncospasmo, dispnea (difficoltà respiratoria) e collasso cardio-respiratorio, dovute ad ipersensibilità alle proteine infuse o ad anticorpi anti-IgA.

Poiché PLASMAGRADE non contiene cellule intere (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) il rischio di immunizzazione è ridotto.

L'infusione di PLASMAGRADE può dare origine ad anticorpi anti-fattori della coagulazione.

Velocità di infusione elevate possono causare effetti cardiovascolari come risultato della tossicità dei citrati (caduta del livello plasmatico del calcio ionizzato) specialmente in pazienti con disordini della funzione epatica.

I seguenti dati si basano su reazioni avverse osservate in studi clinici condotti su una popolazione di 199 pazienti trattati con proteine plasmatiche umane che hanno la stessa forma farmaceutica e composizione quali-quantitativa di PLASMAGRADE:

Comuni:

- manifestazioni cutanee (eruzione cutanea, eruzione eritematosa e orticaria)
- brividi con o senza febbre
- febbre
- edema locale (gonfiore localizzato)
- nausea con o senza vomito

Non comuni:

- prurito
- manifestazioni polmonari (tosse, asma e polipnea)
- ipocalcemia (diminuzione della quantità di calcio nel sangue)
- reazioni anafilattoidi (grave e rapida reazione allergica)

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Non sono disponibili dati specifici per la popolazione pediatrica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PLASMAGRADE

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il prodotto deve essere conservato a temperatura inferiore o uguale a -18°C e protetto dalla luce. Il prodotto deve essere usato entro 4 ore dallo scongelamento se mantenuto a 20°C÷ 25°C o entro 8 ore se mantenuto a 4°C.

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Una volta che la sacca è stata aperta, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PLASMAGRADE

In una sacca da 200 ml il principio attivo è costituito da proteine plasmatiche umane 9 - 14 g

Gli altri componenti sono: sodio citrato diidrato, sodio diidrogenofosfato, glicina.

Descrizione dell'aspetto di PLASMAGRADE e contenuto della confezione

Soluzione per esclusivo uso endovenoso.

La confezione di PLASMAGRADE è una sacca da 200 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca).

Produttore

Kedrion S.p.A. - S.S. 7 bis Km 19,5, S. Antimo (Napoli).

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Avvertenze e Precauzioni

La somministrazione di PLASMAGRADE deve essere basata sulla compatibilità di gruppo AB0. In casi di emergenza, PLASMAGRADE gruppo AB può essere considerato come plasma universale, dato che può essere somministrato a qualunque paziente.

PLASMAGRADE deve essere **usato con cautela** nelle seguenti condizioni:

- Deficit di IgA.
- Scompenso cardiaco latente o manifesto.

- Edema polmonare.
- Nei pazienti con aumentato rischio di complicazioni trombotiche a causa di un potenziale aumento del rischio di tromboembolia venosa conseguente alla ridotta attività della proteina S in PLASMAGRADE rispetto al plasma fresco congelato di un singolo donatore.
- Nei pazienti che potrebbero richiedere una trasfusione massiva, come ad esempio nel trapianto di fegato o in altre condizioni con disturbi complessi dell'emostasi, deve essere prestata particolare attenzione ai sintomi che indicano una tendenza ad una emorragia eccessiva.

PLASMAGRADE non deve essere utilizzato:

- Come plasma expander in pazienti in cui non sia stata documentata alcuna carenza di fattori della coagulazione.
- In caso di emorragia causata da malattia di von Willebrand o altri deficit coagulativi quando siano disponibili i concentrati degli specifici fattori.
- Per correggere l'iperfibrinolisi da deficit dell'alpha2 antiplasmina poiché la diluizione con plasma SD trattato potrebbe ridurre i livelli di alpha2 antiplasmina.

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

Dosaggio

E' importante monitorare la risposta, sia dal punto di vista clinico, sia mediante misurazioni

- del tempo di protrombina (TP),
- tempo di tromboplastina parziale (TPP)
- e/o il dosaggio di specifici fattori della coagulazione.

Dosaggio per deficit di fattori della coagulazione:

Un effetto emostatico adeguato in emorragie di grado lieve e moderato o chirurgia minore in pazienti con deficit di fattori della coagulazione si ottiene normalmente dopo infusione di 5-20 ml di PLASMAGRADE/Kg di peso corporeo (per un incremento dei livelli del fattore della coagulazione carente del 10-33%).

Nel caso di emorragie gravi o chirurgia maggiore è necessario consultare un esperto ematologo.

Dosaggio per PTT ed emorragie in procedure intensive di plasmaferesi:

In pazienti con PTT l'intero volume plasmatico dovrebbe essere sostituito con PLASMAGRADE. In caso di emorragie gravi durante procedure intensive di plasmaferesi è necessario consultare un esperto ematologo.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti poiché la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo e aggiustata in base all'esito clinico delle suddette condizioni.

Modo di somministrazione

PLASMAGRADE deve essere somministrato per infusione endovenosa dopo lo scongelamento, come descritto nel paragrafo seguente "Istruzioni per un uso corretto", utilizzando un set per infusione con filtro. E' necessario operare in asepsi per tutta la durata dell'infusione.

A causa del rischio di tossicità del citrato, la velocità di infusione non deve superare le 0,020-0,025 mmoli di citrato/Kg di peso corporeo/minuto.

Gli effetti tossici del citrato possono essere ridotti al minimo somministrando calcio gluconato in un'altra vena.

Istruzioni per un uso corretto

- Scongellare il prodotto mantenendo la sacca in bagnomaria con buona circolazione a temperatura compresa tra i 35°C - 37°C. E' importante fare in modo che l'acqua non contamini il sito di apertura della sacca.
- La temperatura nel bagnomaria non deve mai superare i 37°C e non deve mai scendere al di sotto dei 35°C. Far raggiungere al contenuto della sacca una temperatura di circa 37°C prima di infondere.
- La temperatura di PLASMAGRADE non deve essere superiore a 37°C.
- Lo scongelamento non dovrebbe richiedere più di 30 minuti.
- Rimuovere l'involucro esterno e controllare che la sacca non presenti perdite o rotture.
- Non agitare.
- Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Il prodotto scongelato non deve essere ricongelato. Il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Se viene somministrato più PLASMAGRADE di quanto dovuto

Dosaggi o velocità di infusione elevati possono indurre ipervolemia, edema polmonare e/o scompenso cardiaco.

Elevate velocità di infusione possono causare effetti cardiovascolari come risultato della tossicità dei citrati (caduta nel livello plasmatico del calcio ionizzato), specialmente in pazienti con disturbi della funzionalità epatica.

Misure di emergenza per reazioni avverse

In base al tipo e alla gravità delle reazioni avverse, l'infusione può essere interrotta e si devono applicare appropriate misure di rianimazione, come definito dalle linee guida generali per la terapia dello shock:

<u>sintomi clinici</u>	<u>misure di emergenza</u>
sintomi soggettivi (nausea, etc.)	ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione fino a risoluzione
segni cutanei (rossore, orticaria, etc.)	interrompere l'infusione; somministrare antistaminici
tachicardia, moderata riduzione della pressione arteriosa (sistolica inferiore a 90 mm Hg)	interrompere l'infusione; somministrare glucocorticoidi e.v.
dispnea shock	interrompere l'infusione; somministrare adrenalina 0,1-0,5 mg s.c. o i.m., alte dosi di glucocorticoidi e.v., ossigeno, volume

shock normovolemico persistente	expander; eventualmente aumentare la diuresi con furosemide in caso di normovolemia; controllare l'equilibrio acido-base ed elettrolitico, correggerli se necessario
arresto cardiaco o respiratorio	somministrare dopamina fino ad un massimo di 10 µg/kg/min, eventualmente in associazione con noradrenalina
Le linee guida sotto riportate si applicano alle reazioni avverse specificamente associate a PLASMAGRADE:	
<u>sintomi clinici</u>	<u>misure di emergenza</u>
tossicità da citrati (caduta del livello plasmatico di calcio ionizzato)	ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione fino a risoluzione, somministrare calcio gluconato 10% e.v. alla dose di 10 ml/l di PLASMAGRADE infuso
reazione emolitica da trasfusione	interrompere l'infusione; aumentare la diuresi (mantenere il flusso urinario sopra i 100 ml/ora negli adulti per almeno 18-24 ore) somministrando per via endovenosa elettroliti e mannitolo (per esempio mannitolo al 15% 125 ml/ora) o furosemide, sodio bicarbonato, dialisi in caso di anuria; se del caso, provvedere al trattamento sintomatico dello shock

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.