



Gebrauchsinformation und Fachinformation

Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA

b) Stoffgruppe

Blutzubereitung, Thrombozyten zur Transfusion

2. Anwendungsgebiete

Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist indiziert zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Bildungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein. Damit durch die Zufuhr von Plättchen eine Besserung der thrombozytär bedingten Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte vor der Behandlung zunächst deren Ursache abgeklärt werden. Das Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA ist auch geeignet zur Anwendung bei gefährdeten Patienten, bei denen eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie:

- Föten (intrauterine Transfusion)
- Neugeborenen nach intrauterinen Transfusionen
- Patienten bei Verdacht auf schwere angeborene Immundefizienz
- Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion
- Patienten mit schweren T-Zell-Defektsyndromen (z. B. SCID)
- Patienten, für die HLA-ausgewählte Thrombozytenkonzentrate benötigt werden
- Patienten bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut)
- Patienten mit M. Hodgkin Lymphom
- Patienten unter Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxycytosin)
- Patienten 7 bis 14 Tage vor autologer Stammzellentnahme
- Patienten bei autologer Stammzelltransplantation
- Patienten, die ein Thrombozytenkonzentrat eines Blutsverwandten erhalten
- Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab (anti-CD52)

Empfohlen wird die Verwendung von „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ für:

- Patienten mit schwächeren Formen angeborener Immundefizienz
- Patienten nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bis zur Immunrestitution bzw. mindestens 6 Monate nach der Transplantation sowie Patienten bis 3 Monate nach autologer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (bei Ganzkörperbestrahlung 6 Monate)
- Patienten mit Graft-versus-Host-Reaktion oder andauernder immunsuppressiver Therapie nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Das „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ ist ebenso geeignet für Patienten, bei denen eine CMV-Infektion vermieden werden muss, wie:

- Föten
- Frühgeborenen
- Patienten mit erworbenen (AIDS) oder angeborenen Immundefekten
- Organ- und Stammzelltransplantierten

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Absolut:

- Bekannte Überempfindlichkeiten gegen Amotosalen-HCl oder Psoralene. In diesem Fall sollten Thrombozytenkonzentrate, die mit diesem Pathogenreduktionsverfahren behandelt wurden, nicht verwendet werden.
- Eine absolute Kontraindikation für Thrombozytentransfusionen gibt es nicht.

Relativ:

- Bei potentiellen Empfängern eines Stammzelltransplantates (Knochenmark, periphere Stammzellen, Nabelschnurblut) ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des Transplantatspenders oder Blutsverwandten des Transplantatspenders vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.
- Bekannte Überempfindlichkeiten des Empfängers gegen humane Plasmaproteine
- Thrombotische Mikroangiopathie (HUS, TTP)
- Primäre Immunthrombozytopenien (ITP)
- Posttransfusionelle Purpura (PTP)
- Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT-2)

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Amotosalen/Licht-behandelte „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ darf nicht zusätzlich mit Gamma- oder Röntgenstrahlen behandelt werden. Thrombozytenkonzentrate sind in der Regel ABO-kompatibel über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm zu transfundieren. Beim Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen aufgrund einer Alloimmunisierung gegen Antigene des HLA- und ggf. HPA-Systems sind nach Möglichkeit HLA-Klasse-I-kompatible und ggf. HPA-kompatible Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren. Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Bei neonataler Transfusion sollte sorgfältig auf Anzeichen einer Zitratoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden.

c) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, soweit sie die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinflussen können und Hauptinkompatibilitäten

Durch Medikamente, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, kann die Wirkung von Thrombozytenkonzentraten vermindert bzw. aufgehoben werden. Wegen der Gefahr von Gerinnselbildungen dürfen kalziumhaltige Lösungen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem gegeben werden. Die Beimischung von Medikamenten zum Thrombozytenkonzentrat ist nicht zulässig.

d) Verwendung für besondere Personengruppen

Bei Rh (D) - negativen Mädchen und gebärfähigen Frauen ist wegen der praktisch in allen Thrombozytenkonzentraten vorhandenen Kontamination mit Erythrozyten die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten Rh (D)-positiver Spender mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen unbedingt zu vermeiden. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten Rh (D)-positiver Spender in Rh (D)-negative Patienten lässt sich wegen des Mangels an Rh (D)-negativem Blut nicht immer vermeiden, sollte nach Möglichkeit aber nur in Betracht gezogen werden, wenn es sich um Männer oder um nicht gebärfähige Frauen handelt. In solchen Fällen ist stets eine serologische Nachuntersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion zur Feststellung eventuell gebildeter Anti-D-Antikörper durchzuführen.

Schwangerschaft und Stillzeit: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände. Schwangere und stillende Frauen sowie Kinder unter 12 Jahren wurden in den klinischen Prüfungen nicht untersucht. Es liegen jedoch keine Sicherheitsbedenken gegenüber diesen Personengruppen vor. Transfuserfolg und Nebenwirkungen sind bei diesen Personengruppen besonders eng zu überwachen.

Anwendung bei Kindern, Neugeborenen, Föten: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Anwendung bei Neugeborenen unter Lichttherapie: Neugeborene, die während einer Lichttherapie zur Behandlung von Hyperbilirubinämie Thrombozytentransfusionen benötigen, sollten nur mit Lichttherapiegeräten behandelt werden, die Licht mit einer Wellenlänge größer als 425 nm aussenden. Andernfalls kann es zu einer Wechselwirkung zwischen dem UVA-Licht und dem Restgehalt des zur Herstellung des „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ verwendeten Psoralens (Amotosalen) und damit zu einem Erythem kommen. Bei Lichttherapie mit einer Wellenlänge kleiner als 425 nm dürfen nur native Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden.

Stark immunsupprimierte Patienten: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Auswirkung auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen: Nach der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten sollte eine Ruhepause von mindestens 1/2 Stunde eingehalten werden.

e) Warnhinweise

sind nicht angeordnet.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

a) Dosierung

Die Dosierung der Thrombozyten ist abhängig vom klinischen Zustand und der Thrombozytenzahl des Patienten. Der Thrombozytenbedarf für die initiale Behandlung eines normalgewichtigen Erwachsenen ohne weitere Komplikationen beträgt mindestens $2,5 \times 10^{11}$ Thrombozyten, entsprechend einer Standardpackung. Eine Überwachung der Therapie, z.B. durch Bestimmung der Thrombozytenzahl oder der Blutungszeit beim Patienten, ist unerlässlich.

b) Art der Anwendung

zur i. v. Infusion

c) Häufigkeit der Verabreichung

nach Indikationsstellung

d) Dauer der Behandlung

nach Indikationsstellung

e) Überdosierung

Eine Gefahr der Überdosierung besteht bei Erwachsenen nicht.

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.

5. Nebenwirkungen

- Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. urtikarielle Hautreaktionen und andere akute allergische und anaphylaktoide Reaktionen)
- Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Amotosalen und seinen Photoabbauprodukten (z.B. allergische und andere anaphylaktoide Reaktionen). Immunologische Reaktionen durch Bildung von Neoantigenen sind bisher nicht bekannt.
- Posttransfusionelle Purpura
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- Anaphylaktische Reaktionen bei Empfängern mit angeborenem IgA-Mangel
- Mikrozirkulationsstörungen durch aggregierende Thrombozyten bei massiver Transfusion
- Immunisierung des Empfängers gegen thrombozytäre und nicht-thrombozytäre Antigene
- Febrile Transfusionsreaktionen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion
- Hämolytische Reaktionen nach Transfusion von ABO-inkompatiblen Thrombozytenkonzentraten
- Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberlastung des Kreislaufs (Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung) kommen.
- Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen infolge von Citrattoxikationen möglich.
- Durch das zusätzlich angewandte Pathogenreduktionsverfahren mit dem „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/UVA) verlieren Viren, Bakterien, Parasiten und Restleukozyten weitgehend ihre Teilungsfähigkeit. Das Risiko einer bakteriellen, viralen oder parasitären Kontamination oder einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung ist nicht mit allerletzter Sicherheit auszuschließen. Jedoch wird insbesondere die Reduktion von umhüllten Viren (HIV, HBV, HCV) und Leukozyten als sicher erachtet. Eine effiziente Reduktion von nicht-umhüllten Viren (z.B. HAV und Parvovirus B19) ist nicht gewährleistet. Das Pathogenreduktionsverfahren ist gegenüber einem breiten Spektrum von gram-positiven und gram-negativen Bakterien sehr effektiv; jedoch gegenüber einzelnen Bakterien-Spezies (z.B. Pseudomonas aeruginosa mit 4,5 log Reduktion) nur eingeschränkt effektiv. Bakterielle Sporen (z.B. von Clostridium perfringens oder Bacillus cereus) lassen sich mit dem hier angewandten Pathogenreduktionsverfahren nicht abtöten. Die Belastung mit Pyrogenen wird durch das Pathogenreduktionsverfahren nicht unterbunden, daher sind pyrogene Reaktionen (auch schwerwiegende) des Empfängers nicht auszuschließen.



- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Dies gilt z.B. für Hepatitisviren, seltener für HIV.
- 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:

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 6103 773 116, Telefax: +49 6103 771 268, Website: www.pei.de bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: pharmakovigilanz2@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.

6. Pharmakologische Eigenschaften

Die wirksamen Bestandteile von Thrombozytenkonzentraten sind morphologisch und funktionell intakte Thrombozyten, welche die zellulären Bestandteile des Hämostasesystems darstellen. Die Hämostaseaktivität der funktionell intakten Thrombozyten ist sofort nach der Transfusion gegeben. Die Funktionsfähigkeit und mittlere Überlebenszeit der Thrombozyten nimmt mit der Lagerungsdauer ab. Durch die Leukozytendepletion auf $< 1 \times 10^6$ Leukozyten pro Standardpackung wird das Risiko einer Immunisierung gegen humane leukozytäre Alloantigene (HLA) und durch das Pathogenreduktionsverfahren die Übertragung mitosefähiger immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert, somit die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graf-versus-Host-Reaktion vermieden. Das Thrombozytenkonzentrat enthält keine körpereigenen Substanzen in unphysiologischer Konzentration. Das Pathogenreduktionsverfahren 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 ($< 2 \mu\text{mol/l}$) und dessen Photoproducten D und E (Dimere von Amotosalen) im Thrombozytenkonzentrat nachweisbar. Tierversuche mit einmaliger und wiederholter Verabreichung von Amotosalen in Dosierungen, die mehr als 100-fach über der klinisch zu erwartenden Exposition von Amotosalen lagen, ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes toxikologisches Risiko (Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität). Es gibt keine Anzeichen auf Phototoxizität nach intravenöser Anwendung der 40-fachen klinischen Dosis in tierexperimentellen Studien bei Ratten.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

- Das „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ ist 5 Tage bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum bei $22 + 2 \text{ }^\circ\text{C}$ unter gleichmäßiger Agitation haltbar.
- Nach Ablauf des Verfalldatums darf das Thrombozytenkonzentrat nicht mehr verwendet werden.
- Nach Unterbrechung der o.g. Lagerbedingungen ist das Thrombozytenkonzentrat unverzüglich zu transfundieren.
- Bei Zwischenlagerung ohne Möglichkeit der Agitation sollte auf ausreichenden Gasaustausch geachtet werden (Lagerung auf einem Gitterrost oder zumindest mit dem Etikett nach unten).
- Eine durch das Transfusionsbesteck geöffnete Konserve muss unverzüglich verbraucht werden.

b) Optische Prüfung

Unmittelbar vor der Transfusion muss jedes Thrombozytenkonzentrat einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden, auffällige Thrombozytenkonzentrate (z.B. fehlendes „Swirling-Phänomen“ bzw. Wolkenbildung bei leichtem Schwenken, erkennbare Aggregatbildung) dürfen nicht verwendet werden.

c) Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Wirkstoffe (nach Art und Menge)

Human-Thrombozyten aus einer einzelnen Apherese spende
 $2,5 \times 10^{11}$ bis $5,0 \times 10^{11}$ Thrombozyten/Standardpackung

Sonstige Bestandteile

1 ml Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA enthält	
SSP+ ¹⁾ oder T-PAS+ ²⁾	0,53–0,64 ml
Plasma der angegebenen Blutgruppe	0,30–0,39 ml
Stabilisator ACD-A (Ph.Eur.) ³⁾	0,06–0,08 ml
¹⁾ Macopharma SSP+ (2025U) Thrombozytenkonservierungslösung enthält:	
Natriumcitrat-Dihydrat	3,18 g
Natriumchlorid	4,05 g
Natriumacetat-Trihydrat	4,42 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1,05 g
Dinatriumhydrogenphosphat	3,05 g
Kaliumchlorid	0,37 g
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,30 g
pH-Wert	7,2
Wasser für Injektionszwecke ad	1000 ml
²⁾ Terumo T-PAS+ (40856) Thrombozytenkonservierungslösung enthält:	
Natriumcitrat-Dihydrat	3,18 g
Natriumchlorid	4,05 g
Natriumacetat-Trihydrat	4,42 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1,05 g
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat	7,69 g

Kaliumchlorid	0,37 g
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,30 g
pH-Wert	7,2
Wasser zur Injektion ad	1000 ml
³⁾ Der Stabilisator ACD-A enthält:	
Zitronensäure Monohydrat	8,00 g
Natriumcitrat Dihydrat	22,00 g
Glucose Monohydrat	24,50 g
Wasser für Injektionszwecke ad	1000 ml
<u>Restzellzahlen</u>	
Erythrozyten	$< 4 \times 10^6/\text{ml}$
<u>Restgehalt</u>	
Amotosalen	$< 2 \mu\text{mol/l}$
<u>Restzellzahlen pro Packungseinheit</u>	
keine teilungsfähigen Leukozyten	

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

160 bis 320 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Haema AG, Landsteinerstraße 1, 04103 Leipzig

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

Haema AG, Landsteinerstraße 1, 04103 Leipzig

g) Zulassungsnummer

PEI.H.11470.01.1

h) Datum der Erteilung der Zulassung

06.06.2012

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 „Thrombozytapheresekonzentrat PR, HAEMA“ werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf die vorgeschriebenen Infektionsparameter Humanes Immundefizienz Virus (Anti-HIV-1/2-Ak, HIV-1 Genom), Hepatitis-B Virus (HBsAg, Anti-HBc-Ak), Hepatitis-C Virus (Anti-HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E Virus (HEV-Genom), West-Nil-Virus (WNV-Genom; saisonale Testung 01.06. bis 30.11.) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Darüber hinaus kann durch die Leukozytendepletion das Risiko einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren (HTLV-I/II, CMV, EBV u.a.) und Bakterien (Yersinia enterocolitica) entscheidend vermindert werden. Durch das zusätzliche Pathogenreduktionsverfahren mittels „INTERCEPT Blood System“ (Amotosalen/UVA) kann von einer weiteren Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern (Viren, Bakterien und Parasiten) ausgegangen werden. Im Falle einer Kontamination des Präparates mit Keimen, die eine extrem schnelle Wachstumskinetik besitzen, kann aufgrund des zeitlichen Abstandes zwischen Entnahme und Amotosalen/Lichtbehandlung nicht ausgeschlossen werden, dass diese trotz Inaktivierung nicht vollständig eliminiert werden können. Diese Fälle sind allerdings sehr selten.

Qualitätssicherung:

Für die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten 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 Thrombozytenanzahl und -abfall bei unterschiedlichen Grunderkrankungen, Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit der Konserve vor der Transfusion und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolges, eventuell gebildeter Antikörper und zu ergreifender Prophylaxe. Die Entscheidungskriterien für die Transfusion von Thrombozyten bei primären und sekundären Knochenmarkinsuffizienzen, aplastischer Anämie oder Myelodysplasie, disseminierter intravasaler Gerinnung, Patienten mit angeborenen Thrombozytopathien/-penien, Autoimmunthrombozytopenien, fötaler bzw. Alloimmunthrombozytopenie, für die Auswahl der Präparate und deren Dosierung sowie die Überwachung der Anwendung sind im Rahmen einer patientenbezogenen Qualitätssicherung durch die transfusionsverantwortlichen Personen festzulegen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

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

9. Datum der letzten Überarbeitung

14.11.2022