Gebrauchsinformation und Fachinformation

Bestrahltes Thrombozytapheresekonzentrat

1. Identifizierung des Arzneimittels
a) Bezeichnung
Bestrahltes Thrombozytapheresekonzentrat

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 mit mindestens 25 Gy bestrahlte Thrombozytenkonzentrat ist besonders geeignet zur Anwendung bei gefährdeten Patienten, bei denen eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie

- Feten (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
- Alle Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten (ab Therapiebeginn) (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxycoformycin)
- Patienten ab dem 7. Tag 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 bestrahlten Thrombozytenkonzentraten für:

- Patienten mit schwächeren Formen angeborener Immundefizienz
- Patienten nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bis zur Immunrekonstitution 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

3. Informationen zur Anwendung
a) Gegenanzeigen
<u>Absolut</u>:

- Eine absolute Kontraindikation für Thrombozytentransfusionen gibt es nicht.

<u>Relativ bei</u>:

- potenziellen Empfängern eines Stammzelltransplantats (Knochenmark, periphere Stammzellen, Nabelschnurblut) ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des

Transplantatspenders oder Blutsverwandten des Transplantatspenders vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.
- Bekannten Überempfindlichkeiten des Empfängers gegen humane Plasmaproteine
- Thrombotischer Mikroangiopathie (HUS, TTP)
- Primärer Immunthrombozytopenien (ITP)
- Posttransfusioneller Purpura (PTP)
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT-2)

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Thrombozytenkonzentrate sind in der Regel AB0-kompatibel über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 Mikrometer 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 Citratintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden.

Neben der Leukozytendepletion des Thrombozytenkonzentrats kann eine zusätzliche Testung auf CMV-Antikörper bzw. CMV-DNA zur Vermeidung einer CMV-Infektion in besonders gefährdeten Patientengruppen (s. u.) durchgeführt werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist unklar, ob die Verwendung CMV ausgewählter Blutspenden das Risiko einer transfusionsassoziierten CMV Infektion vermindert (s. Querschnitts-Leitlinien).

Eine CMV-Infektion kann bei
- Feten
- Frühgeborenen
- Patienten mit erworbenen (AIDS) oder angeborenen Immundefekten
- Organ- und Stammzelltransplantierten

zu schweren Erkrankungen führen.

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 RhD-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter ist wegen der praktisch in allen Thrombozytenkonzentraten vorhandenen Kontamination mit Erythrozyten die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten RhD-positiver Spender mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen unbedingt zu vermeiden. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten RhD-positiver Spender in RhD-negative Patienten lässt sich wegen des Mangels an RhD-negativem Blut nicht immer vermeiden, sollte nach Möglichkeit aber nur in Betracht gezogen werden, wenn es sich um Männer oder um Frauen im nicht gebärfähigen Alter handelt. In solchen Fällen ist stets eine serologische Nachuntersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion zur Feststellung von eventuell gebildetem Anti-D durchzuführen.
Schwangerschaft und Stillzeit: 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 2×10^{11} Thrombozyten, entsprechend einer Standardpackung (s.a. Querschnitts-Leitlinien). 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)
- 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 zeitlichen Zusammenhang mit der Transfusion
- Hämolytische Reaktionen nach Transfusion von AB0-inkompatiblen Thrombozytenkonzentraten
- Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberlastung des Kreislaufs (Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung,TACO) kommen.
- Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen infolge von Citratintoxikationen möglich.
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.
- 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. Eine Übertragung von Parasiten wie z.B. Malariaerregern ist grundsätzlich möglich.
- 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.

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>

(1) 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, ☏ +49 610377-3116, 🖷 +49 610377-1268, Website: www.pei.de, bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: biovigilance @pei.de anzuzeigen.

(2) 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 die Bestrahlung mit mindestens 25 Gy die Übertragung mitosefähiger immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert, somit die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion vermieden. Das Thrombozytenkonzentrat enthält weder körpereigene Substanzen in unphysiologischer Konzentration noch körperfremde Stoffe.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

Bestrahltes Thrombozytapheresekonzentrat ist max. 4 Tage plus Entnahmetag bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum bei +22 °C ± 2°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). Ein durch das Transfusionsbesteck geöffnetes Thrombozytenkonzentrat 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 Apheresespende 2,0 bis $4,5 \times 10^{11}$ Thrombozyten/Standardpackung
Sonstige Bestandteile:
30-54 ml ACD-Stabilisatorlösung (Formel A Ph.Eur.: Natriumcitrat, Citronensäure, Glucose, Wasser für Injektionszwecke); 146-270 ml Humanplasma; Restzellen/Einheit: $< 3 \times 10^9$ Erythrozyten, $< 1 \times 10^6$ Leukozyten

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

200 bis 300 ml Suspension im CE-zertifizierten Kunststoffbeutel

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Blutspendedienst der Landesverbände des Deutschen Roten Kreuzes Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH, Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷 05041 772-334 (Kurzform: DRK-Blutspendedienst NSTOB, 31830 Springe, Tel. 05041 772-0)

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

DRK-Blutspendedienst NSTOB
Institut Springe, Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷05041 772-334,
Institut Bremen-Oldenburg, Standort Bremen, Friedrich-Karl-Str. 22a, 28205 Bremen, ☏ 0421 43949-0, 🖷 0421 43949-10,
Institut Bremen-Oldenburg, Standort Oldenburg, Brandenburger Straße 21, 26133 Oldenburg, ☏ 0441 94401-0, 🖷 0441 94401-66,
Institut Dessau, Altener Damm 50, 06847 Dessau-Roßlau, ☏ 0340 54141-0, 🖷 0340 54141-144,
Institut Gera, Straße des Friedens 122, 07548 Gera, ☏ 0365 8210-0, 🖷 0365 8210-105

g) Zulassungsnummer

PEI.H.01259.01.1

h) Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung

16.09.2013

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 Bestrahltem Thrombozytapheresekonzentrat werden ausschließlich Spenden gesunder unbezahlter Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf die vorgeschriebenen Infektionsparameter Humanes Immundefizienzvirus (HIV-1/2-Ak, HIV-1-Genom), Hepatitis-B-Virus (HBsAg, HBc-Ak), Hepatitis-C-Virus (HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E-Virus (HEV-Genom), West-Nil-Virus (WNV-Genom) und Treponema pallidum (Treponema pallidum-Ak). Bestrahltes Thrombozytapheresekonzentrat aus Spenden mit wiederholt reaktivem Ergebnis auf HBc-Antikörper ist negativ getestet auf HBV-Genom und enthält mindestens 100 IU/l an schützenden HBs-Antikörpern. Fakultativ werden auch Präparate aus Spenden hergestellt, die zusätzlich mit negativem Ergebnis auf CMV-Antikörper (CMV-Ak) untersucht worden sind. 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.
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 des Präparats vor der Transfusion und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolgs, 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.

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.
Besondere Maßnahmen für die Beseitigung: Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten oder der davon stammenden Abfallmaterialien ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

9. Datum der letzten Überarbeitung
März 2024