

Wortlaut der Gebrauchsinformation und Fachinformation im Sinne der §§ 11 und 11a AMG

Gebrauchsinformation und Fachinformation

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Pool-Thrombozytenkonzentrat, leukozytendepletiert HRO/Uni

b) Stoffgruppe

zelluläre Blutzubereitung

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.

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Eine absolute Kontraindikation für Thrombozytentransfusionen gibt es nicht. Bei potentiellen Empfängern eines Stammzelltransplantates (Knochenmark, periphere Stammzellen, Nabelschnurblut), z.B. bei Patienten mit aplastischen Anämien, Leukämien etc., ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten des Transplantatspenders und seiner Blutsverwandten vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.

Relative Kontraindikationen sind u.a. die Anwendung bei

- bekannten Allergien des Empfängers gegen humane Plasmaproteine,
- bekannten Immunthrombozytopenien,
- posttransfusioneller Purpura,
- heparininduzierter Thrombozytopenie,
- kongenitalen Thrombozytenfunktionsstörungen, wie Thrombasthenie Glanzmann oder Bernard-Soulier-Syndrom.

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytenkonzentrate sind in der Regel AB0-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 Zitratintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden.

Zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion müssen folgenden, besonders gefährdeten Patienten ausschließlich mit mindestens 25 Gy bestrahlte Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden:

- Frühgeborenen (bis zur Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)
 - Neugeborenen bei Verdacht auf Immundefizienz,
 - Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion*
 - Patienten bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut)
 - Patienten 7 – 14 Tage vor autologer Stammzellentnahme
 - Patienten bei autologer Stammzelltransplantation (bis ca. drei Monate nach Transplantation)
 - Patienten mit schwerem Immundefektsyndrom oder mit AIDS
 - Patienten mit M. Hodgkin (alle Stadien)
 - Patienten bei Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladrabin, Deoxycoformycin)
 - Patienten bei Therapie mit Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern (z.B. Alemtuzumab, ATG/ALG)
 - Patienten bei Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, Patienten mit Leukämien, malignen Lymphomen, soliden Tumoren*
- * nicht gesicherte Indikationen

Zur Vermeidung einer CMV-Infektion müssen folgenden, besonders gefährdeten Patienten ausschließlich Anti-CMV-Antikörper-negative Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden:

- Frühgeborenen
- Empfängern eines allogenen Stammzellpräparates
- Empfängern mit schweren angeborenen Immundefekten (SCID)
- CMV-negativen, HIV-infizierten Patienten
- CMV-negativen, schwangeren Frauen
- stillenden Müttern

(siehe auch „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“)

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 Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter 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 Frauen im nicht

gebärfähigen Alter 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: CMV-negativen Schwangeren und stillenden Müttern dürfen nur Anti-CMV-Antikörper-negative Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden.

Neugeborenen dürfen nur Anti-CMV-Antikörper-negative und bestrahlte Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden.

Stark immunsupprimierten Patienten dürfen nur Anti-CMV-Antikörper-negative und bestrahlte Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden.

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. 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 abubrechen, der Venenzugang jedoch offenzuhalten und eine Behandlung, der Schwere der Symptome gemäß, nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie einzuleiten.

5. Nebenwirkungen

- Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. urtikarielle Hautreaktionen, posttransfusio-nelle Purpura und andere anaphylaktoide Reaktionen)
- 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
- Obwohl HLA-bedingte Unverträglichkeiten stark verringert sind, können febrile Transfusionsreaktionen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion auftreten.
- Graft-versus-Host Reaktion bei immunsupprimierten Patienten nach Übertragung proliferationsfähiger Lymphozyten
- 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 Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen. Dies gilt z.B. für Hepatitiden, seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS).
- 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.

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) stark vermindert.

7. **Weitere Hinweise**

a) **Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit**

Das Thrombozytenkonzentrat „Pool-Thrombozytenkonzentrat, leukozyten-depletiert HRO/Uni“ ist 4 Tage bei $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 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.

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“, erkennbare Aggregatbildung) dürfen nicht verwendet werden.

c) Zusammensetzung des Fertigarzneimittels**Wirkstoffe (qualitativ und quantitativ)**arzneilich wirksame Bestandteile:

Human-Thrombozyten gepoolt aus 4 Vollblutspenden
2 x 10¹¹ bis 4 x 10¹¹ Thrombozyten/Standardpackung

wirksame Bestandteile:

| | |
|------------------|----------------|
| Human-Plasma | 0,82 – 0,90 ml |
| CPD-Stabilisator | 0,10 – 0,18 ml |

100 ml CPD enthalten:

| | |
|--|---------|
| Citronensäure Monohydrat | 0,327 g |
| Natriumcitrat 2 H ₂ O | 2,630 g |
| Natriumdihydrogenphosphat-2 H ₂ O | 0,251 g |
| Glucose Monohydrat | 2,550 g |
| Wasser zur Injektion zu | 100 ml |

Restzellzahl pro Packungseinheit

| | |
|------------------------|-----------------------|
| Gehalt an Leukozyten | < 1 x 10 ⁶ |
| Gehalt an Erythrozyten | < 3 x 10 ⁹ |

sonstige Bestandteile (qualitativ)

entfällt

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

250 bis 450 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Universitätsklinikum Rostock/Anstalt öffentlichen Rechts (AÖR)
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock

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

Universitätsklinikum Rostock/Anstalt öffentlichen Rechts (AÖR)
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock

g) Zulassungsnummer

PEI.H.03589.01.1

h) Datum der Erteilung oder der Verlängerung der Zulassung

21.10.2008

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 „Pool-Thrombozytenkonzentrat, leukozytendepletiert HRO/Uni“ werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf 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) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). „Pool-Thrombozytenkonzentrat, leukozytendepletiert HRO/Uni“ aus Spenden mit wiederholt reaktivem Ergebnis auf Anti-HBc-Antikörper ist negativ getestet auf HBV-Genom und enthält mindestens 100U/l an schützenden Anti-HBs-Antikörpern. 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 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 der transfusionsmedizinischen Dienstanweisung in der aktuellen Version vorzunehmen.

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.

9. Datum der letzten Überarbeitung

23.10..2008