

Gebrauchsinformation und Fachinformation

Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung

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 Pathogeninaktivierungsverfahren bewirkt auch eine Proliferationshemmung der noch im Präparat enthaltenen Restlymphozyten, weshalb das Arzneimittel „Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung“ wie ein bestrahltes Thrombozytenkonzentrat eingesetzt werden kann. Es ist deshalb auch geeignet zur Anwendung bei gefährdeten Patienten, bei denen eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie

- Föten bei intrauteriner Transfusion
- Neugeborenen nach intrauteriner Transfusion
- Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion
- Neugeborenen mit angeborener Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene Immundefizienz sowie Patienten mit schwerem Immundefektsyndrom (SCID)
- Patienten, die mit HLA-ausgewählten Thrombozytenkonzentraten oder solchen Thrombozytenkonzentraten versorgt werden, die aus gerichteten Blutspenden von Blutsverwandten hergestellt wurden
- Patienten 7 bis 14 Tage vor autologer Blutstammzellentnahme sowie Patienten während und nach der autologen Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (für mindestens 3 Monate nach Transplantation)
- Patienten während und nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut (für mindestens 6 Monate nach Transplantation)
- Patienten mit einer Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut
- Patienten mit Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (alle Stadien)
- Patienten unter Therapie mit Purinanaloga (z. B. Fludarabin)

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Amotosalen-HCl oder Psoralene. In diesem Fall sollten Thrombozytenkonzentrate, die mit diesem Pathogeninaktivierungsverfahren behandelt wurden, nicht verwendet werden.

Absolut:

- Eine absolute Kontraindikation für Thrombozytentransfusionen gibt es nicht.

Relativ 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.
- bekannten Überempfindlichkeiten 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.

Die Wirkung einer zusätzlichen Bestrahlung auf das Arzneimittel „Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung“ ist nicht geprüft. Deshalb darf dieses Arzneimittel nicht bestrahlt 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 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:

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Anwendung bei Neugeborenen unter Lichttherapie:

Neugeborene, die während einer Lichttherapie zur Behandlung von Hyperbilirubinämie Thrombozytentransfusionen mit dem Arzneimittel "Thrombozyt-apheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung" benötigen, sollten nur mit Lichttherapiegeräten behandelt werden, die Licht mit einer Wellenlänge größer als 425 nm aussenden. Anderenfalls kann es zu einer Wechselwirkung zwischen dem UV-A-Licht und dem Restgehalt des zur Herstellung des Arzneimittels "Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung" verwendeten Psoralens (Amotosalen) und damit zu einem Erythem kommen. Bei Lichttherapie mit einer Wellenlänge kleiner als 425 nm dürfen nur Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden, die nicht mit Amotosalen/UV-A behandelt wurden.

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, posttransfusio-
nelle Purpura und andere 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.
- 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.
- Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen
infolge von Citratintoxikationen möglich.
- Durch das zusätzlich angewandte Pathogeninaktivierungsverfahren 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 Inaktivierung von
umhüllten Viren (HIV, HBV, HCV) und Leukozyten als sicher erachtet. Eine
effiziente Inaktivierung von nicht-umhüllten Viren (z.B. HAV und Parvovirus
B19) ist nicht gewährleistet. Das Pathogeninaktivierungsverfahren ist
gegenüber einem breiten Spektrum von gram-positiven und gram-negativen
Bakterien sehr effektiv; jedoch gegenüber einzelnen Bakterien-Spezies (z.B.
Pseudomonas aeruginosa) nur eingeschränkt effektiv. Bakterielle Sporen (z.B.
von Clostridium perfringens oder Bacillus cereus) lassen sich mit dem hier
angewandten Pathogeninaktivierungsverfahren nicht abtöten. Die Belastung
mit Pyrogenen wird durch das Pathogeninaktivierungsverfahren 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 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.

-
- 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.

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. Durch das Pathogeninaktivierungsverfahren wird die Übertragung mitosefähiger, immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert und somit die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion vermieden.

Das Pathogeninaktivierungsverfahren 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 ($< 2 \mu\text{M}$) und dessen Photoprodukten D und E (Dimere von Amotosalen) im Arzneimittel "Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung" 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 für die Anwendung von pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten. Es gibt keine Anzeichen auf Phototoxizität nach intravenöser Anwendung der 40-fachen üblichen klinischen Dosis bei Ratten.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

Das Arzneimittel "Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung" ist 5 Tage bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum 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. 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 (qualitativ und quantitativ):

Human-Thrombozyten aus einer einzelnen Apheresespende
 $2,5 \times 10^{11}$ bis $4,0 \times 10^{11}$ Thrombozyten/Packungseinheit

Sonstige Bestandteile:

1 ml Suspension des Arzneimittels "Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung" enthält:

InterSol	0,53 – 0,60 ml
Plasma der angegebenen Blutgruppe	0,41 – 0,36 ml
Stabilisator ACD-A nach Pharm. Eur. 1997	0,06 – 0,04 ml

1000,0 ml Thrombozytenadditivlösung InterSol enthalten:

Natriumcitrat-Dihydrat 3,18 g
Dinatriumphosphat-Anhydrat 3,05 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat 1,05 g
Natriumacetat-Trihydrat 4,42 g
Natriumchlorid 4,52 g
in Wasser für Injektionszwecke ad 1000,0 ml

1000,0 ml Stabilisatorlösung enthalten:

Natriumcitrat 22,0 g
Citronensäure-Monohydrat 8,0 g
Glucose-Monohydrat 24,5 g
oder wasserfreie Glucose 22,4 g
in Wasser für Injektionszwecke ad 1000,0 ml

Restgehalt pro Liter:

Amotosalen < 2 μM

Restzellzahlen:

Leukozyten $< 1 \times 10^6$ pro Packungseinheit

Erythrozyten $< 4 \times 10^9$ pro Liter

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

200 ml (180 bis 220 ml) Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kirrberger Straße

66421 Homburg/Saar

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

Universitätsklinikum des Saarlandes

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

g) Zulassungsnummer

PEI.H.11435.01.1

h) Datum der Erteilung der Zulassung

16.06.2011

i) Arzneimittelstatus

Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise

Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:

Da bei der Anwendung 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 des Arzneimittels „Thrombozytapheresekonzentrat HOM, behandelt zur Pathogeninaktivierung“ 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). 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 die zusätzliche Pathogeninaktivierung 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/Licht-Behandlung 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 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

14.07.2015