

## Gebrauchsinformation und Fachinformation

### **Thrombozytapheresekonzentrat, leukozytendepletiert HAL BESTRAHLT**

#### 1. **Identifizierung des Arzneimittels**

##### **a) Bezeichnung**

Thrombozytapheresekonzentrat, leukozytendepletiert HAL BESTRAHLT

##### **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 transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie

- Föten (intrauterine Transfusion)
- Neugeborenen nach intrauterinen Transfusionen
- Neugeborenen bei Verdacht auf Immundefizienz
- Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion
- Patienten mit schwerem Immundefektsyndrom (SCID)
- Patienten bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut)
- Patienten mit M. Hodgkin und Non – Hodgkin Lymphomen (alle Stadien)
- Patienten bei Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxycoformycin)
- Patienten 7 – 14 Tage vor autologer Stammzellentnahme
- Patienten bei autologer Stammzelltransplantation (bis ca. drei Monate nach Transplantation)
- HLA-ausgewählte Thrombozytenkonzentrate

Empfohlen wird die Verwendung von bestrahlten Thrombozytenkonzentraten für:

- Patienten mit schwächeren Formen angeborener Immundefizienz
- Patienten nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bis zur Immunrestitution bzw. mindestens 6 Monate nach der Transplantation
- Patienten mit Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Keine ausreichende Evidenz liegt vor für die Verwendung von bestrahlten Thrombozytenkonzentraten bei:

- Frühgeborenen (bis zur Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)
- Patienten mit AIDS, Leukämie und soliden Tumoren, inkl. Rhabdomyosarkom und Neuroblastom

#### 3. **Informationen zur Anwendung**

##### **a) Gegenanzeigen**

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

##### **b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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 Ziträtintoxikation geachtet und die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand angepasst werden.

Neben der Leukozytendepletion des Thrombozytenkonzentrates kann eine zusätzliche Testung auf Anti-CMV-Antikörper zur Vermeidung einer CMV-Infektion in besonders gefährdeten Patientengruppen (s. u.) durchgeführt werden. Der tatsächliche Beitrag zum Sicherheitsgewinn der zusätzlichen Testung wird zurzeit noch wissenschaftlich diskutiert (s. Querschnitts-Leitlinien).

Eine CMV-Infektion kann bei:

- Frühgeborenen
- Föten
- Patienten mit erworbenen (AIDS) oder angeborenen Immundefekten
- Empfängern eines allogenen Stammzellpräparates 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 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

**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 minimale Thrombozytenbedarf für die initiale Behandlung eines normalgewichtigen Erwachsenen ohne weitere Komplikationen beträgt  $> 2 \times 10^{11}$  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 offenzuhalten und eine Behandlung, der Schwere der Symptome gemäß, nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie einzuleiten.

**Nebenwirkungen**

- 5.
- Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. urtikarielle Hautreaktionen, posttransfusionelle 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.
  - Bei Neugeborenen sind bei schneller Transfusion Herz-Kreislaufreaktionen infolge von Zitratintoxikationen 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.

**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.

**Pharmakologische Eigenschaften**

6. 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****Angaben zur Haltbarkeit, besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

- Das Thrombozytapheresekonzentrat, leukozytendepletiert HAL BESTRAHLT ist 4 Tage, gerechnet ab Mitternacht des Entnahmetages, bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum bei +20 bis + 24°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 einen 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**

Urnittelbar 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**

<u>Wirkstoffe (nach Art und Menge):</u>	Human-Thrombozyten aus einer einzelnen Apheresespende	2,0 bis 5,3 x 10 <sup>11</sup> pro Standardpackung 1.0 bis 2,65 x 10 <sup>11</sup> pro Babypackung
<u>Sonstige Bestandteile:</u>	Human-Plasma	0,8 bis 0,9 ml/ ml
	Stabilisator ACD-A (Ph.Eur.)	0,1 bis 0,2 ml/ ml
Leukozyten	< 1 x 10 <sup>6</sup> pro Standardpackung	< 0,5 x 10 <sup>6</sup> pro Babypackung
Erythrozyten	< 5 x 10 <sup>7</sup> pro Standardpackung	< 2,5 x 10 <sup>7</sup> pro Babypackung

**d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis**

190 bis 290 ml Standardpackung / Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat  
95 bis 145 ml Babypackung

**e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung**

Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Str. 30  
06120 Halle

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

Einrichtung für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle

**g) Zulassungsnummer**

PEI.H. 00603.01.1

**h) Datum der Erteilung der Zulassung**

14.09.2004

**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 von Thrombozytapheresekonzentrat, leukozytendepletiert HAL BESTRAHLT werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die entsprechend den Anforderungen des Paul-Ehrlich-Instituts 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), Hepatitis E-Virus (HEV-Genom) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Zusätzlich sind die Spenden mit negativem Ergebnis auf HBV-Genom mit einer Mindestsensitivität von 33,6 36,8 IU/ml getestet. Das Thrombozytapheresekonzentrat, leukozytendepletiert HAL BESTRAHLT aus Spenden mit wiederholt reaktivem Ergebnis auf Anti-HBc-Antikörper ist negativ getestet auf HBV-Genom und enthält mindestens 100 IU/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 den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

9. 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.

**Datum der letzten Überarbeitung:** 27.09.2019