

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema

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.

Das „Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema“ ist auch geeignet zur Anwendung für stark immungeschwächte Personen und/oder Patienten unter Radiotherapie, bei denen das Risiko einer transfusionsassoziierten Graft-Versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie:

- Frühgeborene (bis zur Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)
- Neugeborene bei Verdacht auf Immundefizienz,
- Neugeborene 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, Cladribin, 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)

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

- Frühgeborene
- Empfänger eines allogenen Stammzellpräparates
- Empfänger mit schweren angeborenen Immundefekten (SCID)
- CMV-negative, HIV-infizierte Patienten
- CMV-negative, schwangere Frauen
- stillende Mütter
- (siehe auch „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“)

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.

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

Das Amotosalen/Licht-behandelte „Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema“ darf nicht zusätzlich mit Gamma- oder Röntgenbestrahlen behandelt werden.

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 Auswahl Anti-CMV-Antikörper-negativer Thrombozytenkonzentrate ist nicht erforderlich, da auch intrazelluläre Zytomegalieviren inaktiviert 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.

Anwendung bei Kindern, Neugeborenen, Föten: Eine Gammabestrahlung ist auch bei Neugeborenen und Föten nicht erforderlich.

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

Stark immunsupprimierte Patienten:

Entscheidungskriterien für die Transfusion von Thrombozyten bei primären und sekundären Knochenmarkinsuffizienzen, 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.

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 Packungseinheit. 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.

5. Nebenwirkungen

- Allgemeine Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. urtikarielle Hautreaktionen, andere anaphylaktoide Reaktionen und posttransfusionelle Purpura)
- Spezielle Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Amotosalen und seinen Photoabbauprodukten (z.B. allergische und 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 weitestgehend ihre Teilungsfähigkeit. Das Risiko einer bakteriellen, viralen oder parasitären Kontamination oder eine transfusions-assoziierte 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 (4,5 log Reduktion). Aufgrund der Anwendung des Pathogeninaktivierungsverfahrens bereits während der Herstellung, wird es als sicher erachtet, eine bakterielle Kontamination auch mit hoher Keimlast zu inaktivieren. 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.

6. Pharmakologische und toxikologische 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 Packungseinheit wird das Risiko einer Immunisierung gegen humane leukozytäre Alloantigene (HLA) und durch das Pathogeninaktivierungsverfahren die Übertragung mitosefähiger immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert, somit die Gefahr einer transfusionsassoziierten Graf-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 ($\leq 2 \mu\text{mol/L}$) und dessen Photoprodukten 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.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

Das Thrombozytenkonzentrat „Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema“ ist 5 Tage bei $+20$ bis $+24^\circ\text{C}$ unter gleichmäßiger Agitation haltbar. Nach Ablauf des Verfallsdatums darf das Thrombozytenkonzentrat nicht mehr verwendet werden. Nach kurzer 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 aus 4 Vollblutspenden

$2,5 \times 10^{11}$ bis $5,0 \times 10^{11}$ Thrombozyten/Packungseinheit

sonstige Bestandteile:

1 ml „Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema“ enthält:

SSP+

0,53 – 0,68 ml

Plasma der angegebenen Blutgruppe 0,26 – 0,39 ml
 Stabilisator CPD (Ph.Eur.) 0,06 – 0,08 ml

1000ml Thrombozytenadditivlösung SSP+ enthalten:

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

In Wasser für Injektionszwecke ad 1000 ml

1000 ml des Stabilisator CPD enthalten:

Glucose wasserfrei	23,15 g
Citronensäure-Monohydrat	3,27 g
Natriumcitrat-Dihydrat	26,3 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2,51 g

In Wasser für Injektionszwecke ad 1000 ml

Restgehalt pro Liter:

Amotosalen $\leq 2\mu\text{M}$

Restzellzahlen pro Packungseinheit: keine teilungsfähigen Leukozyten

Restzellzahlen pro ml:

Erythrozyten $< 4 \times 10^6$

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

240 bis 380 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.11650.01.1

h) Datum der Erteilung oder der Verlängerung der Zulassung

11.06.2013

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 „Thrombozytenkonzentrat VB PR, Haema“ werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf Humanes Immundefizienz Virus (p24 Ag, 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

15.04.2013