

| | | |
|--|------------------------------|--|
| Dok [Vers.]: 9-58.530.1-0 [003] | Gültig ab: 01.02.2022 | Seite: Vorblatt Formularseiten: 7 |
|--|------------------------------|--|

| | | | |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Verfasst: (Dr. M. Geffken) | Genehmigt: Datum: (Dr. J. Hiller) | Freigegeben: Datum: (Dr. U. Denzer, QM-Beauftr.) | In Kraft gesetzt: Datum: (Dr. Peine, Inst.-Leiter) |
|-----------------------------------|---|--|--|

VVD - Gebrauchs- und Fachinformation für PBSC autolog DMSO (UKE)

REVISIONSGRUND:

Ersetzt Version [002] vom 01.04.2018. Komplettüberarbeitung des Dokuments, Anpassung der Inhalte an die aktuelle Vorlage der Gebrauch- und Fachinformation vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI): „autologe Stammzellen“ vom 29.01.2021. Wesentliche Änderungen: Umbenennung des Dokumenten-Titels von „Allgemeine Produktinformation“ in „Gebrauchs- und Fachinformation“, neue Gliederung und Anpassung der Absätze an neue Vorlage gem. Tabelle. Zusätzlich zur PEI Vorlage: Punkt 3.2: erster Absatz aus Version [002] übernommen, letzter Absatz: Verweis auf Punkt 6.3 (statt 6.2). Punkt 5.3: Bradykardie, Blutdruckabfall aus Version [002] übernommen. Punkt 8.1 Formatierung des Wortes „unverzüglich“ von farbig zu schwarz und fett.

| Neue Gliederung gem. der aktuellen PEI Vorlage vom 29.01.2021 | Gliederung der Vorgängerversion [002] |
|--|---|
| 1. Identifizierung des Arzneimittels, 1.1 Bezeichnung, 1.2 Stoffgruppe | |
| | 1.1 Art der Anwendung |
| 2. Anwendungsgebiet | 1.2 Anwendungsgebiete |
| 3. Informationen zur Anwendung | |
| 3.1 Gegenanzeigen, 3.1.1 Absolute Kontraindikationen | 1.3 Gegenanzeigen |
| 3.1.2 Relative Kontraindikationen | 1.4 Relative Kontraindikationen |
| 3.2 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung | 1.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung |
| 3.3 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, soweit sie die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinflussen können und Hauptinkompatibilitäten | 1.6 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Inkompatibilitäten |
| 3.4 Verwendung für besondere Personengruppen | 1.7 Verwendung für besondere Personengruppen |
| 3.5 Warnhinweise | |
| 4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung, 4.1 Dosierung | 1.8 Besondere Hinweise zur Anwendung, 1.8.1 Dosierung, 1.8.2 Überdosierung |
| 4.2 Art der Anwendung | |
| 4.3 Häufigkeit der Verabreichung | 1.8.3 Häufigkeit d. Verabreichung / Dauer d. Beh. |
| 4.4 Dauer der Behandlung | |
| 4.5 Überdosierung, 4.6 Unterdosierung | (1.8.2) |
| 4.7 Notfallmaßnahmen | 1.8.4 Notfallmaßnahmen |
| 5 Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch, 5.1 Immunologische Reaktion, 5.2 Infektiöse Komplikation, 5.3 Sonstige Komplikationen, Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen | 1.9 Unerwünschte Reaktionen |
| 6 Pharmakol. u. toxikol. Eigenschaften, 6.1 Präklinische Daten zur Sicherheit, 6.2 Arzneilich wirksame Bestandteile (Wirkstoff), 6.3 Sonstige Bestandteile | 1.10 Wirkungsweise, Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, 1.11 Primärbehältnis |
| 7. Weitere Hinweise, 7.1 Angaben z. Haltbarkeit, 7.2 Angaben z. Aufbewahrung u. Transport, 7.3 Opt. Prüfung, 7.4 Zusammensetzung d. Fertigarzneimittels, 7.4.1 Wirkstoff, 7.4.2 Sonstige Bestandteile, 7.5 Darreichungsform, 7.6 Angaben z. pharmaz. Unternehmer / Inhaber d. Genehmigung, 7.7. Angaben z. Hersteller, 7.8 Genehmigungsnummer, 7.9 Datum Erteilung d. Genehmigung, 7.10 Arzneimittelstatus | |
| 8. Sonstige Hinweise, 8.1 Auftauanleitung, 8.2 Waschanleitung | 1.12 Sonstige Hinweise |
| 8.3 Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern | |
| 8.4 Qualitätssicherung | 1.12.1 Qualitätssicherung |
| 8.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung | 1.12.2 Bes. Vorsichtsmaßnahmen f. die Beseitigung |
| 9. Verweise | |
| 10. Datum der letzten Überarbeitung | |

DOKUMENTATIONSABLAGE:

Entfällt.

ERLÄUTERUNGEN:

Diese Gebrauchs- und Fachinformation wird dem behandelnden Arzt gemeinsam mit einem präparatspezifischen Begleitdokument ausgehändigt.

Gebrauchsinformation und Fachinformation

Humane autologe kryokonservierte hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut

1. Identifizierung des Arzneimittels

1.1 Bezeichnung: „PBSC autolog DMSO (UKE)“

| | |
|---|------------------|
| Stärke 1: PBSC autolog DMSO (UKE) | PEI.G.04064.01.1 |
| Stärke 2: PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert | PEI.G.04064.02.1 |

1.2 Stoffgruppe

Autologe hämatopoetische Stammzellzubereitung aus peripherem Blut.

2. Anwendungsgebiet

Hämatologische und immunologische Rekonstitution des Knochenmarkes nach Konditionierungsbehandlung

3. Informationen zur Anwendung

3.1 Gegenanzeigen

3.1.1 Absolute Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen für die Anwendung von Stammzellzubereitungen sind nicht bekannt.

3.1.2 Relative Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Unverträglichkeit bzw. bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO), ACD-A (Citrat, Citronensäure, Glucose), Plasmaproteine,

Nur für PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert: Unverträglichkeit bzw. bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Maus- / Selektions-Antikörper, Eisen-Dextran-Partikel, weitere Inhaltsstoffe nach Angaben des Herstellers.

3.2 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor der Anwendung des Stammzellpräparates muss der Patient entsprechend der Grunderkrankung und den Standards des Transplantationszentrums vorbehandelt worden sein.
- Stammzellzubereitungen dürfen nicht bestrahlt werden.
- Stammzellzubereitungen dürfen nur unter kontrollierten und überwachten Bedingungen bei der angegebenen Temperatur gelagert werden (siehe Behältnisbeschriftung).
- Stammzellzubereitungen dürfen nur innerhalb der angegebenen Haltbarkeit (siehe Behältnisbeschriftung bzw. Begleitdokument) verwendet werden.
- Autologe Stammzellzubereitungen sind ausschließlich zur autologen Anwendung.
- Die korrekte Zuordnung (Identität) der für den Patienten autolog hergestellten Stammzellzubereitung muss gewährleistet sein.
- Stammzellzubereitungen dürfen nur von hierfür qualifiziertem Fachpersonal angewendet werden (siehe Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts).
- Zur Gabe der Stammzellzubereitung sollte eine medikamentöse Prophylaxe gegenüber allergischen oder hämolytischen Reaktionen erfolgen.
- Bei der Transfusion sollte zur Entfernung von Gerinnseln ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 – 230 µm ohne Leukozytenfilter verwendet werden.
- Die Transfusion sollte so rasch als möglich erfolgen, wobei die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand des Patienten anzupassen ist.
- Bei Transfusion des Arzneimittels sollte bei Kindern das empfohlene Transfusionsvolumen von 10 -15 ml/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Ansonsten besteht das Risiko einer Volumenüberladung besonders bei eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion
- Während und nach der Gabe der Stammzellzubereitung ist eine angemessene Überwachung des Patienten mit Monitoring der Vitalparameter zu gewährleisten.

Die Auftauanleitung ist zu beachten (siehe Punkt 8.)

- Um die schädlichen Effekte von DMSO bei Raumtemperatur für Stammzellen gering zu halten, muss das Stammzelltransplantat unmittelbar nach dem Auftauen **unverzöglich** transfundiert werden.
- Die Dosis von 1 g (= 0,9ml) DMSO pro kg Körpergewicht sollte nicht überschritten werden.
- Eine medikamentöse Prophylaxe zur Vermeidung von DMSO-Nebenwirkungen insbesondere infolge Histaminfreisetzung wird empfohlen (siehe auch Punkt 6.3).

3.3 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, soweit sie die Wirkungsweise des Arzneimittels beeinflussen können und Hauptinkompatibilitäten

- Bluttransfusionen, Infusionen und Medikamente dürfen grundsätzlich nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit den Stammzellen gegeben werden. Insbesondere ist auf die Gefahr der hypotonen Lyse durch hypotone Lösungen und der Gerinnselbildung durch kalziumhaltige Lösungen zu achten.
- Die Beimischung von nicht in der Auftauanleitung angegebenen Medikamenten oder Lösungen zum Stammzelltransplantat ist nicht zulässig.
- Blutprodukte, Antibiotika und liposomale Antimykotika sowie Medikamente, die die Stammzellfunktion beeinträchtigen könnten, dürfen nur in ausreichendem zeitlichem Abstand zur Stammzellgabe verabreicht werden.

3.4 Verwendung für besondere Personengruppen

- Frauen im gebärfähigen Alter: Vor Behandlungsbeginn zur Transplantation sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen und falls erforderlich eine Empfängnisverhütung durchgeführt werden.
- Schwangerschaft und Stillzeit: Während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist auf eine mögliche Gefährdung des Feten bzw. des Kindes insbesondere durch Inhaltsstoffe der Stammzellzubereitung und infolge der erforderlichen Vorbehandlung bzw. Begleittherapie zu achten und eine individuelle Risikoabwägung erforderlich. Vor Beginn der Behandlung sollte abgestillt werden (siehe Punkt 3.1.2).
- Säuglinge und Kleinkinder: Bei Säuglingen und Kleinkindern ist insbesondere auf Unverträglichkeitsreaktionen, eine Volumenüberladung sowie eine DMSO- oder Citratintoxikation zu achten.
- Auswirkung auf Fahrtüchtigkeit und die Bedienung von Maschinen: Die Anwendung von allogenen Stammzellzubereitungen erfolgt in der Regel unter stationären Bedingungen.

3.5 Warnhinweise

- Ist die geplante, vollständige Transfusion der Stammzellzubereitung nicht möglich, besteht in Abhängigkeit von der transfundierten Zellzahl ein erhöhtes Risiko einer verzögerten, nur partiellen oder fehlenden Rekonstitution der Hämatopoese.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

4.1 Dosierung

Die für eine autologe Transplantation empfohlene Mindestdosis an vitalen Zellen bezogen auf das Körpergewicht (KG) des Patienten ist derzeit für Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut:

$\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg KG

Die individuelle Dosierung ist abhängig von der Grunderkrankung des Patienten sowie ggf. von Selektions- und Depletionsverfahren. Die Produktspezifikation wird vom Anwender in einer individuellen Anforderung festgelegt und vom Hersteller mit geeigneten Qualitätskontrollen nachgewiesen. Ein deutliches Übergewicht des Patienten (z.B. BMI > 35 kg/m²) kann bei der Berechnung der Mindestdosis berücksichtigt werden.

4.2 Art der Anwendung

| | Art der Anwendung |
|---|--|
| PBSC autolog DMSO (UKE) | Suspension zur intravenösen Infusion nach Auftauen |
| PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert | Suspension zur intravenösen Infusion nach Auftauen |

4.3 Häufigkeit der Verabreichung

Nach Indikationsstellung

In der Regel erfolgt die Gabe von Stammzellzubereitungen als einmalige intravenöse Transfusion. Bei verzögerter, nur partieller oder fehlender Rekonstitution der Hämatopoese kann eine mehrfache Gabe zur Verbesserung des Behandlungserfolges indiziert sein.

4.4 Dauer der Behandlung

Nach Indikationsstellung

Die Transfusion sollte so rasch als möglich erfolgen, um die Funktionalität der Stammzellen zu erhalten, wobei die Transfusionsgeschwindigkeit dem klinischen Zustand des Patienten anzupassen ist.

4.5 Überdosierung

Eine Gefahr der Überdosierung von CD34+-Zellen besteht nicht. Bei malignen, insbesondere hämatologischen Erkrankungen besteht bei der Transplantation einer sehr hohen Dosis an kernhaltigen Zellen aus peripherem Blut ein höheres Risiko einer Tumorzellkontamination.

4.6 Unterdosierung

Bei einem deutlichen Unterschreiten der Mindestdosis besteht ein erhöhtes Risiko einer verzögerten, nur partiellen oder fehlenden Rekonstitution der Hämatopoese.

4.7 Notfallmaßnahmen

Bei schweren Unverträglichkeitsreaktionen ist entsprechend der Situation des Patienten und der bereits applizierten Dosis zu bewerten, ob die Transfusion fortgeführt werden kann oder unter- bzw. abgebrochen werden muss. Eine der Schwere der Symptome angemessene Behandlung nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie ist einzuleiten.

5. Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch

5.1 Immunologische Reaktionen

- Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen durch z. B. Zellzerfall und Zytokinfreisetzung.
- Allergische und anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen wie z. B. Urtikaria, Lid- oder Glottisödem bis hin zum Schock bei Überempfindlichkeit gegen Antikoagulanzen oder andere Hilfsstoffe der Stammzellzubereitung.

5.2 Infektiöse Komplikationen

- Bei der Anwendung von autologen aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Rückübertragung von Infektionserregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht auszuschließen.
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination der Stammzellzubereitung bzw. einer Toxinbildung lässt sich auch bei kryokonservierten Präparaten nicht ausschließen.

5.3 Sonstige Komplikationen

- Unverträglichkeitsreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Bradykardie, Blutdruckabfall, Tachykardie, Blutdruckanstieg bei Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe (siehe Punkt 7.4). Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern sind bei schneller Transfusion Unverträglichkeitsreaktionen und Reaktionen infolge einer DMSO- oder Citratintoxikation möglich.
- Volumenüberladung bei großvolumigen Stammzellzubereitungen bzw. bei zu rascher Transfusion bzw. in engem zeitlichem Zusammenhang mit anderen zirkulatorisch wirksamen Infusionen und Transfusionen.
- Hypothermie infolge zu rascher Transfusion der gekühlt gelagerten Stammzellzubereitung. Die Anwendung von Blutwärmegeräten ist nicht indiziert.
- Mikrozirkulationsstörungen durch Thrombozyten oder Zellaggregate.
- Hämolytische Stammzellzubereitungen infolge osmotischer oder mechanischer Schädigung der Erythrozyten bei der Herstellung oder Anwendung bzw. durch unsachgemäße Lagerung oder andere Ursachen wie Enzymdefekte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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 6103-773116, Telefax: +49 6103-771268, Website: www.pei.de bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de anzuzeigen. Darüber hinaus ist gemäß den gesetzlichen Vorgaben und Verordnungen jeder Verdacht eines schwerwiegenden Zwischenfalls oder einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion dem Pharmazeutischen Unternehmer bzw. Hersteller unverzüglich 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. Durch die Meldung von Nebenwirkungen können mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels gewonnen und zur Verfügung gestellt werden.

6. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

6.1 Präklinische Daten zur Sicherheit

Liegen nicht vor. Die Prüfung der Toxizität von humanen Stammzellen im Tiermodell ist von geringer Relevanz und erlaubt nicht die Bestimmung einer toxischen oder letalen Dosis.

6.2 Arzneilich wirksame Bestandteile (Wirkstoff)

Arzneilich wirksame Bestandteile der hämatopoetischen Stammzellzubereitungen sind morphologisch und funktionell intakte Stamm- und Vorläuferzellen zur Rekonstitution der Hämatopoese und des Immunsystems nach myeloablativer oder nicht-myeloablativer Vorbehandlung. Stammzellen können nach Zellteilung einerseits den Charakter einer Stammzelle (Selbstreplikation) behalten und andererseits zu reifen Zellen wie Granulozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten/Makrophagen, Osteoklasten und Lymphozyten ausdifferenzieren (= Asymmetrische Teilung). Die Zellen, denen die größte hämatopoetische Potenz zugeschrieben wird, exprimieren als Surrogatmarker das CD34-Antigen, das zur Qualitätsbestimmung (siehe Wirkstoffgehalt Punkt 7.4.1) verwendet wird.

Nach der Transplantation sind die Stammzellen in der Lage, sich an Orten der Blutbildung anzusiedeln (insbesondere im Knochenmark, anfangs auch in Milz und Leber) und bei ausreichender Anzahl vitaler Stammzellen eine dauerhafte Rekonstitution der Hämatopoese und der Lymphopoese zu gewährleisten. Nach 10 bis 30 Tagen sind die ersten reifen Blutzellen (Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Lymphozyten) nachweisbar. Bis eine vollständige Hämatopoese etabliert ist, vergehen in der Regel mehrere Wochen, bis zur Rekonstitution der Lymphopoese mehrere Monate. Die Geschwindigkeit der Rekonstitution ist von der Anzahl der Stamm- und Vorläuferzellen und insbesondere von patientenbezogenen Faktoren wie der Grunderkrankung und ggf. von Begleiterkrankungen abhängig.

6.3 Sonstige Bestandteile

Restzellen

Der Restgehalt an Erythrozyten kann nach Auftauen kryokonservierter Präparate zur Freisetzung von Hämoglobin mit vor allem Nieren-toxischen Nebenwirkungen führen. Im Präparat enthaltene Granulozyten können nach Kryokonservierung eine Reihe reaktiver Enzyme freisetzen, deren Zell- und Gewebe-toxische Wirkung in der Regel von im restlichen Plasma enthaltenen Inhibitoren neutralisiert wird.

Stabilisator ACD-A (Formulierung nach Ph. Eur.)

Die Gesamtmenge an Stabilisator ist auf der Behältnisbeschriftung bzw. im Begleitdokument angegeben, um das Risiko hypokalzämischer Reaktionen beurteilen zu können.

Human-Albumin

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergisch-anaphylaktische Reaktionen wurden auch bei Infusionen größerer Mengen sehr selten beobachtet. Berichte zu Virusübertragungen durch Human-Albumin, das entsprechend den Vorgaben des Europ. Arzneibuchs hergestellt wurde, liegen nicht vor. Die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz besteht im Rahmen der Verwendung zur Herstellung der Stammzellzubereitungen.

Natriumchlorid-Lösung 0,9%

Natriumchlorid-Lösung 0.9% hat in der Regel keinen Einfluss auf den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt.

PBS / EDTA

Für PBS / EDTA-Puffer (Europ. Arzneibuch: Phosphat-Pufferlösung NaCl-haltig / Dinatriumedetat, sind in Bezug auf Genotoxizität, Mutagenität, Karzinogenität, Teratogenität und Beeinträchtigung der Fertilität keine besonderen Wirkungen oder Gefahren bekannt.

Antikörper / Eisen-Dextran-Partikel

Die Bildung von humanen Antikörpern gegen Selektionsantikörper (i.d.R. murine Antikörper) bzw. Unverträglichkeitsreaktionen auf Restmengen dieser Hilfsstoffe sind möglich.

DMSO

Dimethylsulfoxid ist ein die Zellmembran penetrierendes und im Zellinneren wirkendes Gefrierschutzmittel. Unerwünschte Wirkungen sind insbesondere bei hoher Dosierung und rascher Infusion Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Dyspnoe, Brady- oder Tachykardie und Hypertonie. Die Dosis von 1 g (= 0,9 ml) DMSO pro kg Körpergewicht des Patienten sollte deshalb nicht überschritten werden. Eine medikamentöse Prophylaxe insbesondere mit Antihistaminika zur Reduktion von Nebenwirkungen wird empfohlen (siehe Punkt 3.2).

Darüber hinaus kann bei mehreren Fraktionen eines DMSO-haltigen Transplantats die Gabe über den Tag verteilt erfolgen. Außer einer Knoblauch-ähnlichen Ausdünstung sind schwere unerwünschte Wirkungen durch den DMSO-Anteil bei strikter Einhaltung der besonderen Hinweise zum Auftauen (und ggf. Waschen) aufgrund des toxikologischen Wirkungsprofils dieser Substanz nicht zu erwarten. Beim Waschen von Stammzellzubereitungen zur Reduktion des DMSO-Gehaltes ist die Möglichkeit der Zellschädigung und des Zellverlustes zu beachten.

7. Weitere Hinweise

7.1 Angaben zur Haltbarkeit

Die verschiedenen Stärken der Stammzellzubereitungen sind unter den in Punkt 7.2 angegebenen Bedingungen bis zu dem auf der Behältnisbeschriftung bzw. auf dem Begleitdokument angegebenen Verfalldatum haltbar. Die Arzneimittel dürfen nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr angewendet werden. Die Präparate sind nach Eröffnung des Behältnisses / nach Auftauen unverzüglich zu transfundieren und dürfen zu Transplantationszwecken nicht wieder eingefroren werden.

7.2 Angaben zur Aufbewahrung und Transport

Die angegebenen Lagerungs- und Transportbedingungen müssen eingehalten und dokumentiert werden. Die Kühlkette darf nicht unterbrochen werden. Bei kryokonservierten Präparaten ist wegen der hohen Bruchgefahr besondere Vorsicht beim Umgang geboten (Gefahr der mikrobiellen Kontamination bzw. des Präparateverlusts).

Während der Lagerung und des Transports ist dafür Sorge zu tragen, dass die Qualität und Funktionalität der Stammzellen nicht beeinträchtigt werden, die Stammzellzubereitungen keinesfalls bestrahlt werden und kein Unbefugter Zugriff hat. Der Transport der Stammzellzubereitungen ist in einem geeigneten und entsprechend beschrifteten Behältnis durch einen über die Bedeutung des Transplantats und dessen Transportbedingungen instruierten Kurier durchzuführen.

| | Dauer der Haltbarkeit, Lagerung und Transport |
|---|--|
| PBSC autolog DMSO (UKE) | 5 Jahre bei unter -140°C (Lagerung LN2 Gasphase) |
| PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert | 1 Jahr bei unter -140°C (Lagerung LN2 Gasphase) |

7.3 Optische Prüfung

Unmittelbar vor dem Auftauen und vor der Transfusion muss jede Stammzellzubereitung einer visuellen Kontrolle unterzogen werden (Unversehrtheit, Aggregatbildung, eindeutige Zuordnung). Die Anwendung trotz Qualitätsmängel muss medizinisch begründet und dokumentiert werden. Die damit verbundenen Risiken sind zu minimieren und ggf. entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Die Anwendung der Stammzellzubereitungen liegt im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes.

7.4 Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

7.4.1 Wirkstoff (nach Art und Menge)

Humane hämatopoetische Stammzellen aus der Apherese eines einzelnen Spenders
Zieldosis: $\geq 2 \times 10^6$ vitale CD34⁺-Zellen pro kg KG

Präparate-spezifische Informationen zum Wirkstoffgehalt: Siehe Behältnisbeschriftung und Begleitdokument!

7.4.2 Sonstige Bestandteile

| | Bestandteile pro mL Zellsuspension |
|---|---|
| PBSC autolog DMSO (UKE) | 0,13-0,16 mL ACD-A-Stabilisatorlösung (PhEur) 0,78-0,75 mL zellhaltiges Plasma des Spenders 0,09 mL DMSO |
| PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert | 0,91 mL zellhaltige Humanserumalbumin-Lösung (5%) 0,09 mL DMSO Kann Reste von ACD-A Stabilisator-Lösung (PhEur) und PBS/EDTA-Puffer enthalten |

Zusätzliche Informationen zu den sonstigen Bestandteilen, die für eine zweckgemäße Herstellung erforderlich sind: Siehe Behältnisbeschriftung und Begleitdokument!

7.5 Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

Suspension nach Auftauen im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

| | Packungsgrößen |
|---|--|
| PBSC autolog DMSO (UKE) | 45-115 mL pro Beutel, 1-4 Beutel pro Transplantat (95-115 pro Beutel Standard oder 45 – 55 pro Beutel pädiatrisch) |
| PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert | 45-55 mL pro Beutel, 1-4 Beutel pro Transplantat |

7.6 Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer / Inhaber der Genehmigung

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Transfusionsmedizin

Martinistraße 52

20246 Hamburg

7.7 Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Transfusionsmedizin

Martinistraße 52

20246 Hamburg

7.8 Genehmigungsnummern

Stärke 1: PBSC autolog DMSO (UKE) PEI.G.04064.01.1

Stärke 2: PBSC autolog DMSO (UKE) CD34-selektiert PEI.G.04064.02.1

7.9 Datum der Erteilung der Genehmigungen

19.12.2011

7.10 Arzneimittelstatus

Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise

8.1 Auftauanleitung

Allgemein

Vor dem Auftauen sind die korrekte Zuordnung (Identität) und die Qualität einschließlich der Unversehrtheit der Stammzellzubereitung zu prüfen. Das Auftauen sollte möglichst patientennah erfolgen, um eine unmittelbare Transfusion nach dem Auftauen zu gewährleisten. Zum Auftauen dürfen nur geeignete und dafür qualifizierte Geräte (z. B. Plasmatherm) mit CE-Zertifikat und gültiger Prüfplakette verwendet werden. Das Auftauen erfolgt bei +37°C. Sobald keine Kristalle mehr sichtbar bzw. fühlbar sind, sollte die Stammzellzubereitung **unverzüglich** über einen Standardfilter der Porengröße 170 – 230 µm transfundiert werden. Nach der Transfusion ist das Behältnis und das Filtersystem auf Gerinnsel zu prüfen, das Präparatebehältnis mit dem Transfusionssystem zu verschließen und 24 Stunden bei +2°C bis +10°C für eventuell erforderliche Nachuntersuchungen aufzubewahren.

8.2 Waschanleitung

Allgemein: Ein Waschen des Stammzelltransplantats ist herstellerseitig nicht vorgesehen.

8.3 Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern

Um das Risiko einer Kreuzkontamination bei der Lagerung autologer Stammzellzubereitungen zu minimieren und aus Sicherheitsgründen für das medizinische Personal, wurde der Patient anlässlich der Eignungsuntersuchung getestet auf

- Humanes Immundefizienz Virus (Anti-HIV-1/2-Ak, HIV-1 Genom)
- Hepatitis B Virus (HBsAg, Anti-HBc-Ak, HBV-Genom)
- Hepatitis C Virus (Anti-HCV-Ak, HCV-Genom)
- Hepatitis E Virus (HEV-Genom)
- West-Nil-Virus (WNV-Genom), saisonal für Stammzellspenden, die vom 01.06. bis 31.12. eines Jahres entnommen werden. Die Testung kann entfallen, wenn aufgrund der Anamnese ausgeschlossen wird,

dass sich der Spender innerhalb der 4 Wochen vor der Spende an mind. zwei aufeinanderfolgenden Tagen in einem WNV-Endemiegebiet aufgehalten hat.

- Treponema pallidum (Ak-Test)

Bei einem im Screening wiederholt reaktiven Ergebnis auf Anti-HBc-Antikörper ist gemäß Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Institutes (BANZ AT 18.03.2014 B6) der Befund durch weitere Testungen als nicht spezifisch zu bewerten bzw. bei spezifisch reaktivem Anti-HBc-Befund durch virologische Kriterien (HBV-Genom negativ, Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L) eine ausgeheilte HBV-Infektion abzuklären.

Bei der Stammzellentnahme wurde der Patient erneut auf die o. g. Parameter getestet. Bei nachgewiesener Infektiosität bzw. Hinweis für eine Infektionsgefahr ist das Präparat entsprechend gekennzeichnet (Achtung: Biologische Gefahr!) und muss getrennt transportiert und gelagert werden.

► Befunde: Siehe Begleitdokument!

8.4 Qualitätssicherung

Für die Transplantation von Stammzellpräparaten sind von den Einrichtungen der Krankenversorgung Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung gemäß den gesetzlichen Vorgaben zu ergreifen. Dazu gehören u. a. detaillierte Anweisungen für die

- Indikationsstellung,
- Vor- und Nachbehandlung,
- Maßnahmen bei transplantationsassoziierten Komplikationen
- Wahl der Art und Menge der Stammzellzubereitung,
- Vorsorgemaßnahmen zum Erhalt der Unversehrtheit des Transplantats und der Funktionsfähigkeit der Stammzellen,
- Nachuntersuchung des Patienten zur Feststellung des Transplantationserfolges;
- patientenbezogene Dokumentation und
- Meldeverpflichtungen.

Die Entscheidungskriterien für die Patientenauswahl und ggf. die spezielle Aufbereitung der Stammzellzubereitung sowie prophylaktische Maßnahmen bei der Anwendung und die Überwachung der Anwendung sind im Rahmen einer patientenbezogenen Qualitätssicherung festzulegen.

8.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Anwendung sind die Primärbehältnisse der Stammzellzubereitungen steril zu verschließen und 24 Stunden bei +2°C bis +10°C für eventuell erforderliche Nachuntersuchungen aufzubewahren. Nicht verwendete Präparate müssen dem Hersteller gemeldet werden und sind ordnungsgemäß zu entsorgen. Sie dürfen ausschließlich autolog und keinesfalls für andere Patienten verwendet werden. Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen. Eine Nutzung für wissenschaftliche Zwecke ist mit Einverständnis des Patienten als Eigentümer der autologen Stammzellzubereitung möglich. Die Anwendung und der Verbleib aller Stammzellzubereitungen sind im Rahmen eines Qualitätssicherungssystems zu dokumentieren.

9. Verweise

Die Präparate-spezifischen Angaben auf der Behältnisbeschriftung und dem Begleitdokument müssen beachtet werden. Zu berücksichtigen sind ferner die aktuelle „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ und gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen und Bekanntmachungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts.

10. Datum der letzten Überarbeitung

01.02.2022