Gebrauchsinformation und Fachinformation

Humane allogene hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut

1. Identifizierung des Arzneimittels

1.1 Bezeichnung: „PBSC allogen ACD (UKE)“

Stärke 1: PBSC allogen ACD (UKE)	PEI.G.04062.01.1
Stärke 2: PBSC allogen DMSO (UKE)	PEI.G.04062.02.1
Stärke 3: PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	PEI.G.04062.03.1
Stärke 4: PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	PEI.G.04062.04.1

1.2 Stoffgruppe
Allogene hämatopoetische Stammzellzubereitung aus peripherem Blut.

2. Anwendungsgebiet
Hämatologische und immunologische Rekonstitution des Knochenmarks 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. ACD-A (Citrat, Citronensäure, Glucose), Plasmaproteine

  Nur für PBSC allogen DMSO (UKE): Unverträglichkeit bzw. bekannte Überempfindlichkeit gegen Dimethylsulfoxid (DMSO)

  Nur für PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert bzw. PBSC allogen (UKE) CD3/CD19 depletiert: Unverträglichkeit bzw. bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Selektions-Antikörpern (murine/Maus-Antikörper) und Eisen-Dextran-Partikeln.

3.2 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
- 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 und für den genannten Empfänger verwendet werden (siehe Behältnisbeschriftung bzw. Begleitdokument).
- Die korrekte Zuordnung (Identität) zu dem vom Hersteller angegebenen Empfänger 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/der Patientin 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 Empfängers mit Monitoring der Vitalparameter zu gewährleisten.
- Bei HLA-Inkompatibilität besteht ein erhöhtes Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease (GvHD)) bzw. einer Abstoßung.

- Bei Blutgruppen-Major-Inkompatibilität kann eine Reduktion des Erythrozytengehalts der Stammzellzubereitung und ggf. eine Prophylaxe mit forcierter Diurese erforderlich sein.
- Bei Blutgruppen-Minor-Inkompatibilität kann eine Reduktion des Plasmagehalts der Stammzellzubereitung erforderlich sein. Es kann eine verzögerte Hämolyse durch ein „passenger lymphocyte syndrome" auftreten.
- Nach der Transplantation sollte in Abhängigkeit von der Empfänger/Spender-Konstellation ein regelmäßiges CMV-Screening durchgeführt werden.

Nur für kryokonservierte Präparate (PBSC allogen DMSO (UKE))

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 **unverzüglich** transfundiert werden. Stammzellen sollen möglichst nicht länger als 15 min bei Raumtemperatur in DMSO-haltiger Lösung verbleiben.
- Die Dosis von 1 g (= 0,9 ml) 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 Citrat-Intoxikation zu achten.
- Auswirkung auf die 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 eines verzögerten oder fehlenden Anwachsens (Engraftment) mit verzögerter, nur partieller oder fehlender Rekonstitution der Hämatopoese sowie ein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung.
- Aufgrund der lang dauernden vollständigen Immunrekonstitution, insbesondere nach der Transplantation von T-Zell depletierten Stammzellzubereitungen, besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für schwere Virus- und Pilzinfektionen.
- Eine maligne Entartung der Spenderzellen im Empfängerorganismus ist möglich.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

4.1 Dosierung

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

≥ 4 x 10^6 $CD34^+$-Zellen pro kg KG

Nur für PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert: Bei haploidenter HLA-Konstellation zwischen Spender und Empfänger: Ziel ≥ 10 x 10^6 vitale CD34+CD45+ Zellen pro kg KG.

Ein deutliches Übergewicht des Empfängers (z.B. BMI > 35 kg/m^2) sollte bei der Berechnung der Mindestdosis berücksichtigt werden. Die individuelle Dosierung ist abhängig vom Spender und von der Grunderkrankung des Empfängers sowie von der HLA-Kompatibilität und ggf. von Selektions- und Depletionsverfahren. Die Dosisvorgaben der entsprechenden Therapieprotokolle sind zu beachten. Die Produktspezifikation wird vom Anwender in einer individuellen Anforderung festgelegt und vom Hersteller mit geeigneten Qualitätskontrollen nachgewiesen.

4.2 Art der Anwendung

	Art der Anwendung
PBSC allogen ACD (UKE)	Suspension zur intravenösen Infusion
PBSC allogen DMSO (UKE)	Suspension zur intravenösen Infusion nach Auftauen
PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	Suspension zur intravenösen Infusion
PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	Suspension zur intravenösen Infusion

4.3 Häufigkeit der Verabreichung
Nach Indikationsstellung
In der Regel erfolgt die Gabe von Stammzellzubereitungen als einmalige intravenöse Transfusion. In besonderen klinischen Situationen wie z. B. bei Patienten mit Osteopetrose oder nach nicht-myeloablativer Vorbehandlung 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 einer sehr hohen Dosis an kernhaltigen Zellen mit einer entsprechenden Anzahl an T-Lymphozyten besteht ein höheres Risiko sowohl für die Inzidenz als auch für den Schweregrad einer akuten und chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease (GvHD)).

4.6 Unterdosierung
Bei einem deutlichen Unterschreiten der Mindestdosis besteht ein erhöhtes Risiko eines verzögerten oder fehlenden Anwachsens (Engraftment) des Transplantates mit ausbleibender, verzögerter oder nur partieller Regeneration der Hämatopoese bzw. ein erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung.

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 bestimmungsgemäßem Gebrauch

5.1 Immunologische Reaktionen

- Akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)
- Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion (z.B. Abstoßung)
- Akute und verzögerte hämolytische Reaktionen (z.B. „passenger lymphocyte syndrome“)
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen durch z. B. anti-leukozytäre Antikörper oder Zytokine.
- Allergische und anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen wie z. B. Urtikaria, Lid- oder Glottisödem bis hin zum Schock bei Überempfindlichkeit gegen Plasmabestandteile, Antikoagulanzien oder anderen Hilfsstoffe der Stammzellzubereitung oder anaphylaktische Reaktionen bei Empfängern mit angeborenem IgA-Mangel.
- Immunisierung gegen erythrozytäre, leukozytäre oder thrombozytäre Antigene bzw. Plasmaproteine oder andere Inhaltsstoffe der Stammzellzubereitung.
- Posttransfusionelle Purpura.

5.2 Infektiöse Komplikationen

- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Knochenmark hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht völlig auszuschließen. Dies gilt auch für Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C und seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS). Durch die Auswahl der Spender und Testung der Spenden wird dieses Risiko minimiert (siehe Punkt 8.3).
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination der Stammzellzubereitung bzw. einer Toxinbildung lässt sich insbesondere bei frischen, nicht-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 Citrat-Intoxikation 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, mit Ausnahme einer GvHD (siehe Punkt 5.1) 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: biovigilance@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 CD-34-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 Art und

Anzahl der Stamm- und Vorläuferzellen und insbesondere von empfängerbezogenen Faktoren wie der Grunderkrankung und ggf. von Begleiterkrankungen abhängig.

Die Immunrekonstitution und die T-Lymphozyten ($CD3^+$-Zellen) der Stammzellzubereitung sollen darüber hinaus bei bestimmten malignen Erkrankungen einen Anti-Tumor-Effekt (Graft-versus-Tumor (GvT)) als wichtigen Therapiebestandteil gewährleisten. Parallel können die T-Lymphozyten jedoch auch zu einer schweren immunologischen Reaktion gegen Empfängerorgane führen (siehe Punkt 5. GvHD).

6.3 Sonstige Bestandteile

Restzellen und Plasma
Der Restgehalt an Erythrozyten kann insbesondere bei AB0-Major-Inkompatibilität bzw. nach Auftauen kryokonservierter Präparate zur Freisetzung von Hämoglobin mit vor allem Nieren-toxischen Nebenwirkungen führen. Ein hoher Restgehalt an $CD3^+$-Zellen, wie insbesondere bei peripheren Blutstammzellen zu beobachten, kann zu einer schweren GVHD führen. Im Präparat enthaltene Granulozyten können nach Auftauen kryokonservierter Präparate eine Reihe reaktiver Enzyme freisetzen, deren Zell- und Gewebe-toxische Wirkung in der Regel von im restlichen Plasma enthaltenen Inhibitoren neutralisiert wird. Der Restgehalt an Plasma kann bei Eiweißunverträglichkeiten zu allergischen Reaktionen und bei AB0-Minor-Inkompatibilität zu einer hämolytischen Reaktion führen.

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 (Nur für kryokonservierte Präparate)
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 Empfängers 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 andere schwere unerwünschte Wirkungen durch den DMSO-Anteil bei strikter Einhaltung der besonderen Hinweise zum Auftauen aufgrund des toxikologischen Wirkungsprofils dieser Substanz nicht zu erwarten.

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 Bruchgefahr besondere Vorsicht beim Umgang mit den gefrorenen Beuteln geboten (Gefahr der mikrobiellen Kontamination bzw. des Präparateverlusts).

Die Lagerungsdauer von nicht-kryokonservierten Präparaten sollte möglichst kurzgehalten werden. 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 allogen ACD (UKE)	72 Stunden bei 2-6°C
PBSC allogen DMSO (UKE)	2 Jahre bei unter -140°C (Lagerung LN2 Gasphase)
PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	72 Stunden bei 2-6°C
PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	72 Stunden bei 2-6°C

7.3 Optische Prüfung
Unmittelbar vor der Transfusion muss jede Stammzellzubereitung einer visuellen Kontrolle unterzogen werden (Aggregatbildung, Unversehrtheit, 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 allogene hämatopoetische Stammzellen aus der Apherese eines einzelnen Spenders
Zieldosis: ≥4 x 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 allogen ACD (UKE)	0,07-0.10 ml ACD-A-Stabilisator-Lösung (PhEur) 0,93-0,90 ml zellhaltiges Plasma des Spenders
PBSC allogen DMSO (UKE)	0,13-0,16 ml ACD-A-Stabilisatorlösung (PhEur) 0,78-0,75 ml zellhaltiges Plasma des Spenders 0,09 ml DMSO (Dimethylsulfoxid)
PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	1,00mL zellhaltige Glukose-Lösung (5%) Kann Reste von PBS/EDTA-Puffer enthalten
PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	1,00mL zellhaltige Glukose-Lösung (5%) Kann Reste von 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 im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

	Packungsgrößen
PBSC allogen ACD (UKE)	100-300 ml pro Beutel, 1-2 Beutel pro Transplantat
PBSC allogen DMSO (UKE)	95-115 ml pro Beutel, 1-2 Beutel pro Transplantat
PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	10-50 ml pro Beutel, 1-2 Beutel pro Transplantat
PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	10-50 ml pro Beutel, 1-2 Beutel pro Transplantat

7.6 Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer / Inhaber der Genehmigung
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
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 allogen ACD (UKE)	PEI.G.04062.01.1
Stärke 2: PBSC allogen DMSO (UKE)	PEI.G.04062.02.1
Stärke 3: PBSC allogen (UKE) CD34-selektiert	PEI.G.04062.03.1
Stärke 4: PBSC allogen (UKE) CD3/CD19-depletiert	PEI.G.04062.04.1

7.9 Datum der Erteilung der Genehmigung
14.11.2011

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 ohne Schüttelbewegung. 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 steril 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 Übertragung von Infektionserregern zu minimieren, wurde der Spender anlässlich der Eignungsuntersuchung mit negativem Ergebnis 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)

Sofern vom Transplantzentrum verlangt erfolgt eine Bestimmung und Deklaration von:

- Epstein-Barr-Virus (Anti-EBV Ak)
- Toxoplasmose (Anti-Toxoplasmose Ak)
- Humanes T-lymphotropes Virus (Anti-HTLV1/2-Ak) (Bestimmung erfolgt ebenfalls bei entsprechener Anamnese zum Herkunftsland)
- Parvovirus B19 (Parvovirus B19-Genom)

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 sicherzustellen, dass virologische Kriterien (HBV-Genom negativ, Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/L) für eine ausgeheilte HBV-Infektion sprechen.

Der Spender wurde getestet auf Humanes Cytomegalie-Virus (Anti-CMV-IgG und -IgM, ggf. CMV-Genom).

Bei einem positiven IgM Nachweis für Eppstein-Barr-Virus und Toxoplasmose erfolgt zusätzlich ein Genom-Nachweis.

Bei frischen Stammzellzubereitungen wurde der Spender bei der Stammzellentnahme erneut auf die o. g. Parameter getestet.

► Befunde: Siehe Begleitdokument! Falls die aktuellen Befunde bei der Abgabe von frischen Stammzellzubereitungen noch nicht vorliegen, werden sie unverzüglich nachgereicht. Bei nachgewiesener Infektiosität ist das Präparat entsprechend gekennzeichnet (Achtung: Biologische Gefahr!) und muss getrennt transportiert und gelagert werden.

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 Spenderauswahl und ggf. für eine 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 nicht für andere als die vom Hersteller angegebenen Empfänger 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 Spenders 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

29.05.2026