

Modul 1.3 PRODUKTINFORMATION

**Des Antrages auf Genehmigung von Stammzellzubereitungen aus
Knochenmark, peripherem Blut bzw. Nabelschnurblut
nach § 21a Abs. 1-3 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

MODUL 1 ARZNEIMITTELERFASSUNG

*Prof. Dr. med. M. Bornhäuser, Dresden und Prof. Dr. med. H. Schmidt, Hameln
(23. Januar 2008)*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
Albrechtstraße 10 Hof
10117 Berlin
Tel. 030/278 760 89 0
Fax. 030/278 760 89 18
Email: dgho-berlin@dgho.de

Modul 1.3 PRODUKTINFORMATION

1.3.1 ZUSAMMENFASSUNG DER WESENTLICHEN MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1.3.1.1 Bezeichnung der Stammzellzubereitung

Humane gerichtete allogene Blutstammzellen

1.3.1.2 Darreichungsform

Suspension zur intravenösen Infusion ggf. nach weiterer Verarbeitung durch das Transplantationszentrum.

1.3.1.3 Klinische Angaben

Die Transplantation erfolgt nach den Standards und in alleiniger Verantwortung des entsprechenden Transplantationszentrums. Die folgenden Punkte dienen deshalb nur als Hinweis und Abweichungen davon, bedingt durch klinische Gegebenheiten, sind ohne weiteres möglich.

1.3.1.3.1 Art der Anwendung

Intravenöse Infusion

1.3.1.3.2 Anwendungsgebiete

Die Blutstammzellen dienen zur allogenen Transplantation eines definierten Patienten (nur gerichtete Spende) mit einer hämatologischen oder onkologischen Erkrankung nach entsprechender Konditionierungstherapie durch das Transplantationszentrum.

1.3.1.3.3 Gegenanzeigen

Die Blutstammzellen werden von einem nach immungenetischen Kriterien ausgewählten Spender nach schriftlicher Anforderung durch das Transplantationszentrum gerichtet für einen bestimmten Patienten entnommen. Entsprechend ist die Anwendung beschränkt auf diesen Patienten (nur gerichtete Spende). Die gerichtete Spende wurde nach Indikationsstellung durch das Transplantationszentrum angefordert und nach Prüfung der Spendereignung durch das Entnahmezentrum durchgeführt. Die Konditionierung des Patienten darf erst nach Freigabe des Spenders durch das Entnahmezentrum bzw. die Spenderdatei erfolgen. Nach bereits erfolgter Konditionierung müssen die Blutstammzellen in fast allen Fällen ohne Verzug dem Patienten appliziert werden.

1.3.1.3.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- In dem Präparat sind unterschiedliche Volumenanteile an Erythrozyten (siehe Hämatokrit im Präparat) und Spenderplasma

enthalten, so dass bei Blutgruppenunverträglichkeit eine unvermittelte bzw. auch verzögerte Hämolyse auftreten kann. Ggf. muss bei Überschreiten eines kritischen Hämatokrits eine Erythrozytendepletion erfolgen.

- Der Patient muss vorab entsprechend den Standards des Transplantationszentrums und seiner Grunderkrankung konditioniert bzw. immunsuppressiv vorbehandelt worden sein.
- Eine ausreichende Hydrierung des Patienten sollte gewährleistet sein
- Die Transfusion der Stammzellen sollte unter entsprechender Überwachung des Patienten erfolgen.
- Bei der Transfusion sollten keine Leukozytenfilter verwendet werden.
- Parallel zu der Transfusion sollten keine weiteren Infusionen in denselben Zugang erfolgen

1.3.1.3.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und andere Inkompatibilitäten

Zum Zeitpunkt der Transplantation sollte die letzte Chemotherapie ausreichend lange zurückliegen, damit keine toxischen Auswirkungen auf die Stammzellen auftreten und deren Anwachsen nicht gefährdet wird.

Myelotoxische Medikamente sollte während der Transplantation und in der Zeit danach auf das absolut notwendige reduziert werden. Es ist auf einen ausreichenden zeitlichen Abstand zur Infusion weiterer Blutprodukte und liposomaler Antimykotika zu achten.

1.3.1.3.6 Verwendung für besondere Personengruppen (z.B. Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit, Säuglinge, Kleinkinder)

Bei den Stammzellen handelt es sich um eine gerichtete Spende, das heißt, die Zellen wurden für eine im Vorfeld ausgesuchte Person gewonnen. Dabei erfolgt die Indikationsstellung durch das behandelnde Transplantationszentrum. Die Spenderauswahl erfolgt nach immungenetischen Kriterien durch das Transplantationszentrum und die Spende wird nach schriftlicher Anweisung und Prüfung der Eignung des Spenders durch das Entnahmezentrum durchgeführt. **Demzufolge werden die Stammzellen auch nur für eine definierte Person gewonnen.**

Der behandelnde Arzt im Transplantationszentrum muss vor Beginn der Konditionierungsbehandlung bei gebärfähigen Patientinnen eine Schwangerschaft ausschließen. Eine Transplantation kann nicht während der Stillzeit erfolgen. Die Anwendung der Blutstammzellen bei Säuglingen oder Kleinkindern kann nur nach Rücksprache bzw. durch einen Facharzt für Kinderheilkunde erfolgen.

1.3.1.3.7 Besondere Hinweise zur Anwendung (Dosierung, Überdosierung, Behandlungsdauer, Häufigkeit der Verabreichung, Notfallmaßnahmen)

Die Stammzellen sind zur intravenösen Transfusion vorgesehen. In der Regel ist eine einmalige Transfusion über 1-2 Stunden erforderlich. Die übliche Dosierung liegt bei 2 bis 6 x 10⁶ pro kg Körpergewicht CD 34 positiver Zellen. Je nach zusätzlicher Transplantatmanipulation oder

klinischer Situation kann diese Dosis vom transplantierenden Arzt auch unter- oder überschritten werden.

Es sollte vor Transfusion eine medikamentöse Prophylaxe gegenüber allergischen Reaktionen erfolgen und während und nach der Übertragung ein Monitoring der Vitalparameter beim Patienten stattfinden.

1.3.1.3.8 Unerwünschte Reaktionen

- wie nach Bluttransfusionen können unmittelbare oder verzögerte allergische Reaktionen auftreten
- trotz wiederholter Testung des Spenders ist die Übertragung von Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis C bzw. zu diesem Zeitpunkt nicht bekannter Erreger nicht sicher auszuschließen
- sollte bei Transplantation eine Blutgruppeninkompatibilität vorliegen, ist mit mehr oder weniger ausgeprägten hämolytischen Reaktionen zu rechnen
- ein Nichtanwachsen bzw. sekundäres Versagen des Transplantates ist eine sehr seltene Reaktion
- Graft versus Host Krankheit, akut und/oder chronisch
- Abwehrschwäche durch Immunsuppression

1.3.1.4 Wirkungsweise, pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Bei den allogenen Blutstammzellen handelt es sich um eine Suspension von verschiedenen Zellen. Bis zu 1,5% der mononucleären Zellen sind CD 34 positiv. Nach gängiger Auffassung handelt es sich dabei um Stamm- und Progenitorzellen, die in der Lage sind sich selber zu vermehren aber auch in die verschiedenen Zellen der Hämatopoese und des Immunsystems zu differenzieren.

Nach der Transplantation sind die Stammzellen in der Lage sich an Orten der Blutbildung anzusiedeln (Knochenmark, aber anfangs auch Milz, Leber und Lymphknoten). Innerhalb der nächsten 10 bis 30 Tagen sind die ersten ausgereiften Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten) nachweisbar. Bis eine vollständige neue Hämatopoese etabliert ist vergehen einige Wochen bis Monate.

Die Geschwindigkeit der Regeneration des Knochenmarks ist unter anderem von der Anzahl der CD 34 positiven Zellen abhängig. Es wird deshalb allgemein empfohlen, dass zwischen 2×10^6 und 6×10^6 CD 34 positive Zellen transplantiert werden sollten. Neben der Zellzahl spielen aber noch viele andere Faktoren bei der Regeneration der Hämatopoese eine entscheidende Rolle, wie zum Beispiel Infektionen, Alter des Patienten und so weiter.

Die akuten Nebenwirkungen bei der Transplantation sind akute allergische Reaktionen und hämolytische Reaktionen bei Blutgruppenunverträglichkeiten. Im mittelfristigen bis langfristigen Verlauf können auch immunologische Reaktionen auftreten.

1.3.1.5 Pharmazeutische Angaben

1.3.1.5.1 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Die Anzahl der Stammzellen (CD 34 positive Zellen), das Volumen des Präparates, die Gesamtzellzahl, der Hämatokrit, die Menge der Zusätze (Heparin und Citrat) sowie die Ergebnisse der wiederholten Infektionsserologien sind auf den Begleitschreiben angegeben.

1.3.1.5.2 Angaben zur Haltbarkeit

Die Blutstammzellen sind nach Entnahme für 72 Stunden haltbar.

1.3.1.5.3 Lager- und Transportbedingungen

Blutstammzellen werden bei 2 bis 6° C in einem Konservenkühlschrank gelagert.

Nach Übergabe des Transplantates an den Kurier liegt die Verantwortung für die Einhaltung beim Kurier bzw. Transporteur. Die entnehmende Einrichtung muss sich bei der Übergabe davon überzeugen, dass dem Kurier ein adäquates Transportbehältnis zur Verfügung stehen.

Blutstammzellen sollten gekühlt transportiert werden. Entsprechend beschriftete Behälter sind erforderlich.

1.3.1.5.4 Primärbehältnis (inkl. Handhabung, Entsorgung)

Die Stammzellen werden während der Separation in den Sammelbeutel des geschlossenen Apheresesets überführt. Am Ende wird der Beutel abgeklemmt und dann abgetrennt, so dass keine Kontamination möglich ist. Die Beutel entsprechen den Standards im Bereich der Hämotherapie und werden auch wie diese behandelt.

Die Transplantation erfolgt nach den Standards und in alleiniger Verantwortung des entsprechenden Transplantationszentrums.

Zur Transfusion wird ein Infusionsbesteck ohne Leukozytenfilter unter keimarmen Bedingungen angeschlossen und der Inhalt wird transfundiert.

1.3.1.6 Inhaber der Genehmigung

Individuell

1.3.1.7 Datum

1.3.2 WORTLAUT FÜR DIE BEHÄLTNISBESCHRIFTUNG, GGF. WORTLAUT FÜR DIE BESCHRIFTUNG DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG

1. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:**,
ggf. zusätzlich lokaler Ansprechpartner, Tel.-Nr., Fax-Nr.
2. **Bezeichnung des Arzneimittels**, z.B. „Humane (ggf. autologe)
Blutstammzellen XYZ“
Human blood stem cells
3. **Präparatenummer** (Identifikationsnummer des Präparates), einschließlich
der eindeutige Kennung bei Transplantaten aus mehreren Endproduktbeuteln
z.B.: S 0000 a (S für Stammzellen, P für Plasma, L für Lymphozyten, K für
Knochenmark), fortlaufende Nummer für den allogenen (hier)
Stammzellspender, a,b,c, usw.: für die Endproduktbeutel (z.B. b für 2.Tag)

zusätzliche Angabe der Spendernummer (**falls vorgeschrieben**)

Donor: [Spendernummer mit Kennung der Spenderdatei]

4. **Entnahmedatum:** Entnommen am: TT.MM.JJJJ²; Uhrzeit; ggf. Ende der
Entnahme, Zeitzone
Date of collection: [Datum], time: [Zeit Ende der Spende] MEZ
5. **Verfalldatum:** Verwendbar bis: TT.MM.JJJJ; Uhrzeit; Zeitzone, ggf.
zusätzlich: zur sofortigen Transfusion nach Auftauen (und Waschen)
Use before: [Datum / Zeit]
6. **Empfängeridentifikation**
 - a) bei autologen Präparaten: Nur zur autologen Anwendung für: “Name,
Vorname, Geb.-Datum“, ggf. Unterschrift des Empfängers, Anschrift
des Transplantationszentrum (Tel.-Nr., Fax-Nr., ggf. Ansprechpartner)
 - b) bei allogenen, gerichteten Präparaten: Zur Anwendung für Patient
„Empfängeridentifikation“ oder Name, Vorname, Geb.-Datum“ Anschrift
des Transplantationszentrum (Tel.-Nr., Fax-Nr., ggf. Ansprechpartner)
Recipient: [Name, Vorname (Patientennummer)]
Transplant-center: [Name und Anschrift des Transplantationszentrum]
7. **Hinweise:**
 - a) Bei nachgewiesener Infektiosität oder bei fehlendem Testergebnis:
„Biologische Gefahr“, positiv getestete Präparate entsprechend
kennzeichnen
Wird entsprechend gekennzeichnet
 - b) Entsorgung nicht verwendeter Präparate ... (entsprechend den
Vorgaben der Krankeneinrichtung)
Liegt in der Verantwortung des Transplantationszentrums

- c) „Menschliche Zellen für die Transplantation, nicht bestrahlen, unverzüglich weitergeben“
Caution: Living human tissue. Do not freeze! Do not delay delivery! Do not x-ray!
- d) Begleitschein beachten
2 Begleitscheine werden immer mitgegeben
8. **Blutgruppe:** ABO- und Rh-Blutgruppe (ggf. HLA-Merkmale für allogene gerichtete Präparate aus Nabelschnurblut)
Bloodgroup: [ABO pos/neg]
9. **Darreichungsform:** Suspension ggf. an dieser Stelle zusätzlich „zur sofortigen Transfusion nach Auftauen (und Waschen)“
Use before: [Datum und Zeit]
10. **Inhalt:** Individuelles Packungsvolumen (... ml Suspension)
Volume: [Volumenangabe] ml
11. **Zusammensetzung:** Zellzahl / Packungsvolumen (... x 10⁶ CD34+; ... x 10⁸ NC), Art und Menge der Stabilisatorlösung (... L/L XYZ-Stabilisator) und weitere Zusätze (z.B. ... L/L Kryokonservierungsmittel)
Total number of cells collected:
CD34+ in %, total, per kg weight
Antikoagulanzen: ACD-A [Volumen] ml, Heparin [Einheiten] IE
12. **Lagerung und Transport:** +2 bis +6°C (nicht-kryokonservierte Präparate) ≤ 140°C (kryokonservierte Präparate)
Lagerung erfolgt bei +2 bis +6°C
Stored at 2-6°C **(ggf. auf einem Begleitzettel)**
Transport ist in der Verantwortung des Transplantationszentrum, sollte bei +2 bis 6° C erfolgen (auf Begleitscheiben)
13. **Genehmigungsnummer:** individuell

Bei kleinen Etiketten für Kryokonservierung:

1. Angaben zur Beschriftung der Kryoetiketten (=Behältnisbeschriftung des Primärbehältnisses)
2. Angaben zur Beschriftung des Transportbehältnisses (müssen mindestens alle oben aufgeführten Angaben enthalten)
3. Darlegung, wie sichergestellt ist, dass das Produkt dem Spender, Patienten und dem Begleitschein eindeutig zuzuordnen ist.

