



Enderstraße 94 / Haus C, 01277 Dresden

## Gebrauchs- und Fachinformation

# Humane allogene hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut

## 1 Identifizierung des Arzneimittels

### 1.1 Bezeichnung

#### 1.1.1 Stärke 1:

„Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -2“

#### 1.1.2 Stärke 2:

„Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -1“

### 1.2 Stoffgruppe

Allogene hämatopoetische Stammzellzubereitung aus Nabelschnurblut.

## 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 (Dimethylsulfoxid, Plasmaproteine, Antikoagulanzen, Fruktose)
- Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel.

### 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 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.
- Bei bekanntem Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel sollten während der Applikation des Präparates der Blutzucker, das Laktat und der Säure-Basen-Haushalt kontrolliert werden. Bei erblicher Fruktose-Intoleranz ist die Bestimmung von Fruktose-1-Phosphat im Präparat vor Applikation empfohlen.

Die Auftau- und Waschanleitung 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 und Waschen schnellstmöglich 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.

### **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 kalzi-umhaltige Lösungen zu achten.
- Die Beimischung von nicht in der Auftau- oder Waschanleitung angegebenen Medikamenten oder Lösungen zum Stammzelltransplantat ist nicht zulässig.
- Blutprodukte, Antibiotika und liposomale Antimykotika sowie Medikamente, die die Stammzellfunktion beeinträchtigen könnten, dürfen nur in ausreichend 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 abgestellt werden (siehe Punkt 3.1.2).
- Säuglinge und Kleinkinder: Bei Säuglingen und Kleinkindern ist insbesondere auf Unverträglichkeitsreaktionen, eine Volumenüberladung sowie eine DMSO- oder Zitratoxikation 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 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 Nabelschnurblut:

$$3 \times 10^7 \text{ kernhaltige Zellen bzw. } 2,0 \times 10^5 \text{ CD34}^+ \text{-Zellen pro kg KG.}$$

Ein deutliches Übergewicht des Empfängers (z. B. BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) 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**

Suspension zur intravenösen Infusion nach Auftauen und Waschen.

### **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<sup>+</sup>-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, Antikoagulanzen oder anderen Hilfsstoffen 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).
- Im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland wurden Einzelfälle berichtet, in denen bei Empfängern von Blutprodukten, deren Spender später an der varianten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) erkrankten, die „Erreger“ dieser Erkrankung (sogenannte Prio-

nen) ebenfalls nachgewiesen wurden. Bei der vCJK handelt es sich um eine in Deutschland bislang nicht beobachtete Erkrankung.

- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination der Stammzellzubereitung bzw. einer Toxinbildung lässt sich nicht ausschließen.

### **5.3 Sonstige Komplikationen**

- Unverträglichkeitsreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, 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 Zitratintoxikation 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 Blutwärmegegeräten 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 6 10 37 70, Telefax +49 61 03 77 12 34, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) zu melden. 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 eines Stammzellpräparates aus einer Einzelspende von Nabelschnurblut 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<sup>+</sup>-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 5.1 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 Nierentoxischen Nebenwirkungen führen. Ein hoher Restgehalt an CD3<sup>+</sup>-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 CPD (Formulierung nach Ph. Eur.)

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

#### Natriumchlorid-Lösung 0,9 %

Natriumchlorid-Lösung 0,9 % hat in der Regel keinen Einfluss auf den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt.

#### 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 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 und 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.

#### 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.

## 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 Auftauen und Waschen 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).

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.

Stärke 1 und Stärke 2:

Lagerung: < -150 °C in der Stickstoffgasphase

Transport: < -150 °C in der Stickstoffgasphase

### 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 Wirkstoffe (nach Art und Menge)

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

Humane hämatopoetische Stammzellen aus einer einzelnen Nabelschnurblutspende.

#### Stärke 1:

Wirkstoffe pro Transplantat (40 ml, in 2 Endproduktbeuteln mit je 20 ml)

Gehalt: 5 bis 30 x 10<sup>8</sup> vitale kernhaltige Zellen pro Präparat.

Vitale CD34<sup>+</sup>-Zellen 0,1 – 37 x 10<sup>6</sup>

CFU-Gesamt 1 – 381 x 10<sup>4</sup>

Volumen der zellulären Bestandteile 4,6 – 9,6 ml

### Stärke 2:

Wirkstoffe pro Transplantat (25 ml, in 1 Endproduktbeutel)

Gehalt: 5,0 – 28,17 x 10<sup>8</sup> vitale kernhaltige Zellen pro Präparat.

Vitale CD34 <sup>+</sup> -Zellen	0,10 – 27,9 x 10 <sup>6</sup>
CFU-Gesamt	1 – 880 x 10 <sup>4</sup>
Volumen der zellulären Bestandteile	2,9 – 6,0 ml

### **7.4.2 Sonstige Bestandteile**

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

#### Stärke 1:

Autologes Plasma	12,7 – 19,8 ml
Antikoagulans CPD (Ph. Eur.)	6,6 – 18,8 ml
DMSO	3,9 – 4 ml
Erythrozyten	≤ 247 x 10 <sup>9</sup>
Erythroblasten	≤ 19,91 x 10 <sup>8</sup>

Das Transplantat kann bis zu 32 mg Fruktose enthalten.

#### Stärke 2:

Autologes Plasma ml	6,6 – 10,1 ml
Antikoagulans CPD (Ph. Eur.)	3,9 – 10,5 ml
DMSO	2,5 ml
NaCl	2,5 ml
Erythrozyten	≤ 173 x 10 <sup>9</sup>
Erythroblasten	≤ 18,56 x 10 <sup>8</sup>

Das Transplantat kann bis zu 20 mg Fruktose enthalten.

### **7.5 Darreichungsform und Inhalt, Behältnis**

#### Stärke 1:

40 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

2 Beutel pro Transplantat, je 20 ml.

#### Stärke 2:

25 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

1 Beutel pro Transplantat.

### **7.6 Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer / Inhaber der Zulassung**

DKMS Stem Cell Bank gGmbH, Enderstraße 94 / Haus C, 01277 Dresden

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

DKMS Stem Cell Bank gGmbH, Enderstraße 94 / Haus C, 01277 Dresden

### **7.8 Zulassungsnummer**

Stärke 1: PEI.H.01759.01.1

Stärke 2: PEI.H.01759.02.1

## **7.9 Datum der Erteilung der Zulassung**

Stärke 1: 16.12.2008

Stärke 2: 07.03.2014

## **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 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 möglichst rasch über einen Standardfilter der Porengröße 170 – 230 µm transfundiert werden, sodass die Stammzellen nicht länger als 15 min bei Raumtemperatur in DMSO-haltiger Lösung verbleiben. 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

Für das Waschen dürfen nur die vom Hersteller in der Waschanleitung genannten Lösungen, Substanzen und Geräte verwendet werden. Die Vorgaben der Waschanleitung sind unbedingt einzuhalten, um die Risiken einer Zellschädigung und eines Zellverlusts möglichst gering zu halten.

### Räumlichkeiten

Die Präparation wird im Transplantationszentrum in Räumlichkeiten unter einer Werkbank GMP-Klasse A durchgeführt. Durch ein geeignetes Qualitätssicherungssystem beim Anwenden muss das Risiko der bakteriellen Kontamination der Stammzellzubereitung beim Auftauen vermieden werden. Es werden eine Beutel-Zentrifuge mit Kühlung sowie ein Wasserbad +37 °C benötigt.

### Benötigte Geräte/Verbrauchsmaterial/Reagenzien

Biologische Sicherheitswerkbank

Zentrifuge für Beutel

Wasserbad

Plasmaextraktor

Schweißgerät für Schläuche

Waage

Kühlakkus

Dextran (Polyglucose) (z. B. Deltadex 40 (10 %), Delta-Select, Zul.-Nr. 612.01.00)

Albumin 5 % (z. B. HSA 5 %, Baxter, Zul.-Nr. PEI.H.03271.01.1)

Sterile Auftaubeutel

150 ml Vierfachblutbeutel

Mini-Spike Luer Lock zur Entnahme von Flüssigkeiten

Verbindungsdoorne zur Injektion in den Blutbeutel

Plasmaextraktor

3-Wege-Hähne

Atraumatische Klemmen

Donor Tube Stripper zum Entleeren der Schläuche

Spritzen verschiedener Volumina zur Probenentnahme

Kanülen (18 G)

Standardfilter (170 – 230 µm)

#### Stärke 1:

- Das Auftauen der jeweils 2 Endproduktbeutel pro Transplantat von „Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -2“ wird nacheinander durchgeführt.
- Unter der Werkbank wird die Umverpackung des ersten Beutels vorsichtig entfernt, das Präparat in einen sterilen Auftaubeutel transferiert und im Wasserbad bei +37 °C unter vorsichtigem Kneten aufgetaut.
- Sobald das Präparat leicht angetaut ist (es dürfen noch wenige kleine Eisklumpen vorhanden sein), wird es aus dem Wasserbad genommen und der Auftaubeutel unter der Werkbank vom Transplantatbeutel entfernt.
- Ein Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss wird am Transplantatbeutel angebracht.
- Unter ständiger Durchmischung werden zunächst 10 ml Dextran (Polyglucose) langsam (5 Minuten), anschließend 10 ml Albumin-Lösung langsam (5 Minuten) hinzugegeben.
- „Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -2“ weitere 5 Minuten ruhen lassen.
- Das Vierfachblutbeutelssystem an den Transplantatbeutel andornen. Das Transplantat wird in einen mit der Spendernummer des Transplantates beschrifteten Transferbeutel überführt (die restlichen drei Transferbeutel werden mit einer Klemme verschlossen). Der Beutelschlauch des Transferbeutels wird mit dem Stripper entleert und abgeklemmt. Der leere Transplantatbeutel wird nahe am Dorn abgeschweißt und nun kühl gelagert.
- Nun folgt die Vorbereitung des zweiten Beutels. Mit diesem wird bis hierher genauso verfahren wie mit dem ersten Beutel. Anschließend wird der zweite Beutel zu dem ersten in den gleichen Transferbeutel überführt.
- Der Transferbeutel wird zentrifugiert (500 x g, 10 min, +10 °C).
- Nach der Zentrifugation wird der Transferbeutel in einen Plasmaextraktor gespannt. Der zweite Transferbeutel des Vierfachblutbeutels wird beschriftet (Spendernummer, „Waschüberstand 1“) und die Klemme gelöst, so dass die beiden Beutel miteinander verbunden sind. Der zellfreie Überstand aus dem ersten wird vorsichtig in den zweiten Transferbeutel überführt und anschließend abgeschweißt.
- Sollten Zellen in den zweiten Transferbeutel übergegangen sein, muss der Inhalt in den ersten Transferbeutel zurückgeführt und die Zentrifugation wiederholt werden.
- Langsame Zugabe von 10 ml Dextran-Lösung zum Zellpellet über einen Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss.
- Langsame Zugabe von 10 ml Albumin-Lösung zum Zellpellet über einen Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss.
- 5 Minuten ruhen lassen.
- Zentrifugieren bei 500 x g, 10 min bei +10 °C.
- Nach der Zentrifugation wird der Transferbeutel in einen Plasmaextraktor gespannt. Der dritte Transferbeutel des Vierfachblutbeutels wird beschriftet (Spendernummer, „Waschüberstand 2“) und die Klemme gelöst, so dass die beiden Beutel miteinander verbunden sind. Der zellfreie Überstand aus dem ersten wird vorsichtig in den dritten Transferbeutel überführt und anschließend abgeschweißt. Die Überführung muss sehr vorsichtig geschehen, um einen Zellverlust zu verhindern.

- Das Zellpellet wird in 10 – 50 ml Albumin-Lösung (ggf. weniger bei sehr kleinen Kindern!) resuspendiert und muss unverzüglich transfundiert werden.
- „Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -2“ darf nach dem Auftauen nicht wieder zu Transfusionszwecken eingefroren werden.

#### Stärke 2:

- Unter der Werkbank wird die Umverpackung des Endproduktbeutels vorsichtig entfernt, das Präparat in einen sterilen Auftaubeutel transferiert und im Wasserbad bei +37 °C unter vorsichtigem Kneten aufgetaut.
- Sobald das Präparat leicht angetaut ist (es dürfen noch wenige kleine Eisklumpen vorhanden sein), wird es aus dem Wasserbad genommen und der Auftaubeutel unter der Werkbank vom Transplantatbeutel entfernt.
- Ein Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss wird am Transplantatbeutel angebracht.
- Unter ständiger Durchmischung werden zunächst 12,5 ml Dextran (Polyglucose) langsam (5 Minuten), anschließend 12,5 ml Albumin-Lösung langsam (5 Minuten) hinzugegeben.
- „Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -1“ weitere 5 Minuten ruhen lassen.
- Das Vierfachblutbeutelssystem an den Transplantatbeutel andornen. Das Transplantat wird in einen mit der Spendernummer des Transplantates beschrifteten Transferbeutel überführt (die restlichen drei Transferbeutel werden mit einer Klemme verschlossen). Der Beutelschlauch des Transferbeutels wird mit dem Stripper entleert und abgeklemmt. Der leere Transplantatbeutel wird nahe am Dorn abgeschweißt und nun kühl gelagert.
- Der Transferbeutel wird zentrifugiert (500 x g, 10 min, +10 °C).
- Nach der Zentrifugation wird der Transferbeutel in einen Plasmaextraktor gespannt. Der zweite Transferbeutel des Vierfachblutbeutels wird beschriftet (Spendernummer, „Waschüberstand 1“) und die Klemme gelöst, so dass die beiden Beutel miteinander verbunden sind. Der zellfreie Überstand aus dem ersten wird vorsichtig in den zweiten Transferbeutel überführt und anschließend abgeschweißt.
- Sollten Zellen in den zweiten Transferbeutel übergegangen sein, muss der Inhalt in den ersten Transferbeutel zurückgeführt und die Zentrifugation wiederholt werden.
- Langsame Zugabe von 12,5 ml Dextran-Lösung zum Zellpellet über einen Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss.
- Langsame Zugabe von 12,5 ml Albumin-Lösung zum Zellpellet über einen Verbindungsdorn mit Injektionsanschluss.
- 5 Minuten ruhen lassen.
- Zentrifugieren bei 500 x g, 10 min bei +10 °C.
- Nach der Zentrifugation wird der Transferbeutel in einen Plasmaextraktor gespannt. Der dritte Transferbeutel des Vierfachblutbeutels wird beschriftet (Spendernummer, „Waschüberstand 2“) und die Klemme gelöst, so dass die beiden Beutel miteinander verbunden sind. Der zellfreie Überstand aus dem ersten wird vorsichtig in den dritten Transferbeutel überführt und anschließend abgeschweißt. Die Überführung muss sehr vorsichtig geschehen, um einen Zellverlust zu verhindern.
- Das Zellpellet wird in 10 – 50 ml Albumin-Lösung (ggf. weniger bei sehr kleinen Kindern!) resuspendiert und muss unverzüglich transfundiert werden.
- „Stammzellen aus Nabelschnurblut (DKMS) -1“ darf nach dem Auftauen nicht wieder zu Transfusionszwecken eingefroren werden.

### **8.3 Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern**

Um das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern zu minimieren, wurde für die Herstellung der Stammzellzubereitungen ausschließlich die Nabelschnurblutspende eines gesunden Spenders verwendet.

Das Blut der Mutter wurde mit negativem Ergebnis getestet auf

- Humanes Immundefizienz Virus (Anti-HIV-1/2-Ak)

- Hepatitis B Virus (HBsAg, Anti-HBc-Ak)
- Hepatitis C Virus (Anti-HCV-Ak)
- Treponema pallidum (Ak-Test)
- Humanes T-lymphotropes Virus (Anti-HTLV-1/2-Ak)

Bei einem positiven Anti-CMV-IgG- und/oder -IgM- Befund wurde das Nabelschnurblut mit negativem Ergebnis für das CMV-Genom getestet.

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  $\geq$  100 IU/L) für eine ausgeheilte HBV-Infektion sprechen.

Das Nabelschnurblut wurde mit negativem Ergebnis getestet auf

- Parvovirus B19 (Parvovirus B19-Genom)
- Hepatitis B Virus (HBV-Genom)
- Hepatitis C Virus (HCV-Genom)
- Hepatitis E Virus (HEV-Genom) (Bescheid PEI vom 05.02.2019 (Auflage ab 01.01.2020))
- Humanes Immundefizienz Virus (HIV-1-Genom)
- West-Nil-Virus (WNV-Genom) (Bescheid PEI vom 18.03.2020 (Auflage ab 01.06.2020))

► Befunde: Siehe Begleitdokument!

Bei der Prüfung auf mikrobielle Kontamination fanden sich keine Hinweise auf Besiedlung mit aeroben, anaeroben Mikroorganismen oder Pilzen.

#### **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 den 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**

07.04.2020