Gebrauchsinformation und Fachinformation

Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat SAG-M bestrahlt FAU

1. Identifizierung des Arzneimittels

a) Bezeichnung

Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat SAG-M bestrahlt FAU

b) Stoffgruppe

Blutzubereitung, Erythrozyten zur Transfusion

2. Anwendungsgebiete

sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion las-sen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Häma-tokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden und, falls mög-lich, eine kausale Therapie eingeleitet werden. Die Entscheidung für die Transfusion von Erythrozyten oder für eine andere, gleichwertige Therapie ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten.

Das mit mindestens 25 Gy bestrahlte Erythrozytenkonzentrat ist besonders geeignet zur Anwendung bei gefährdeten Patienten, bei denen eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion vermieden werden soll, wie

- Föten (intrauterine Transfusion)
- Neugeborenen nach intrauterinen Transfusionen
- Patienten bei Verdacht auf schwere angeborene Immundefizienz
- Neugeborenen bei postpartaler Austauschtransfusion
- Patienten mit schweren T-Zell-Defektsyndromen (z.B. SCID)
- Patienten bei allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut)
- Patienten mit M. Hodgkin Lymphom
- Patienten unter Therapie mit Purin-Analoga (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxyco-formycin)
- Patienten 7 – 14 Tage vor autologer Stammzellentnahme
- Patienten bei autologer Stammzelltransplantation
- Patienten, die ein Erythrozytenkonzentrat eines Blutsverwandten erhalten
- Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Antithymozytenglobulin (ATG) oder Alemtuzumab (anti-CD52)

Empfohlen wird die Verwendung von bestrahlten Erythrozytenkonzentraten für:

- Patienten mit schwächeren Formen angeborener Immundefizienz
- Patienten nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen bis zur Immunrekonstitution bzw. mindestens 6 Monate nach der Transplantation sowie Patienten bis 3 Monate nach autologer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (bei Ganzkörperbestrahlung 6 Monate)
- Patienten mit Graft-versus-Host-Reaktion oder andauernder immunsupressiver Therapie nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

3. Informationen zur Anwendung

a) Gegenanzeigen

Absolut:

- Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Relativ:

- Bei potentiellen Empfängern eines Stammzelltransplantats ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten des Transplantatspenders und seiner Blutsverwandten vor der Transplantation unbedingt zu vermeiden.

- Bekannte Überempfindlichkeiten des Empfängers gegen nicht erythrozytäre und plasmatische Blutbestandteile sind zu beachten.

b) Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erythrozytenkonzentrate werden AB0-gleich und sollten Rh(D)-kompatibel über ein Transfusions-gerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert wer-den. In zu dokumentierenden Ausnahmefällen können auch sog. „majorkompatible“ Präparate transfundiert werden. Vor der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist eine Kreuzprobe durchzuführen.
Unmittelbar vor der Transfusion ist ein AB0-Identitätstest (Bedside-Test) am Empfän-gerblut vorzunehmen.
Bei der Verabreichung sind die Zufuhrgeschwindigkeit und die Temperatur der Erythro-zyten-konzentrate zu beachten. Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Eine Erwärmung gekühlter Erythrozytenkon-zentrate ist in der Regel nicht erforderlich, Ausnahmen sind z.B. Massivtransfusionen und das Vorliegen von Kälteag-glutininen. Zur Bluterwärmung dürfen nur für diesen Zweck geeignete Geräte eingesetzt werden.

Neben der Leukozytendepletion des Erythrozytenkonzentrates kann eine zusätzliche Testung auf Anti-CMV-Antikörper bzw. CMV-DNA zur Vermeidung einer CMV-Infektion in besonders gefährdeten Patientengruppen (s. u.) durchgeführt werden. Nach derzeiti-gem Kenntnisstand ist unklar, ob die Verwendung CMV ausgewählter Blutspenden das Risiko einer transfusionsassoziierten CMV Infektion vermindert (s. Querschnitts-Leitlinien).

Eine CMV-Infektion kann bei
- Föten
- Frühgeborenen
- Patienten mit erworbenen (AIDS) oder angeborenen Immundefekten
- Organ- und Stammzelltransplantierten

zu schweren Erkrankungen führen.

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

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht bekannt. Wegen der Gefahr der hypotonen Lyse dürfen keine hypotonen Lösungen, wegen der Gefahr von Gerinnselbildungen dürfen keine kalziumhaltigen Lösungen gleichzeitig in demselben Schlauchsystem gegeben werden. Die Beimischung von Medikamenten zum Erythrozytenkonzentrat ist nicht zulässig.

d) Verwendung für besondere Personengruppen

<u>Bei Rh (D)-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter</u> ist die Transfusion von Rh (D)-positiven Erythrozytenkonzentraten mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situa-tionen unbedingt zu vermeiden. Die Transfusion von Rh (D)-positiven Erythrozytenkon-zentraten in Rh (D)-negative Patienten lässt sich wegen des Mangels an Rh (D)-negativem Blut nicht immer vermeiden, sollte aber nur in Betracht gezogen werden, wenn es sich um Männer oder um Frauen im nicht gebärfähigen Alter handelt. In sol-chen Fällen ist stets eine serologische Nachuntersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfu-sion zur Feststellung eventuell gebildeter Anti-D-Antikörper durchzuführen.
<u>Schwangerschaft und Stillzeit:</u> Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.
<u>Bei Früh- und Neugeborenen</u> sollten unter bestimmten Bedingungen (z. B. Aus-tauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung) kurz gela-gerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden
<u>Auswirkung auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen:</u> Nach der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte eine Ruhepause von mindestens 1/2 Stunde einge-halten werden.

e) Warnhinweise

sind nicht angeordnet.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung

a) Dosierung

Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz ist nach Übertragung eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes um etwa 10 g/l (1g/dl) bzw. des Hämatokritwertes um etwa 0,03 (3 %) zu rechnen. Bei Patienten mit Immunhämolyse ist der Hb-Anstieg entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung reduziert. Bei akuten Anämien infolge Blutverlustes ist in Abhängigkeit von diesem zu dosieren. Hierbei ist unter Umständen eine zusätzliche, dem Einzelfall sachgerecht angepasste Volumensubstitution notwendig.

b) Art der Anwendung

zur i.v. Infusion

c) Häufigkeit der Verabreichung

nach Indikationsstellung

d) Dauer der Behandlung

nach Indikationsstellung

e) Überdosierung

Eine Hypervolämie sowie eine Polyglobulie können bei nicht sachgerechter Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit auftreten.

f) Notfallmaßnahmen

Treten Unverträglichkeiten auf, so ist die Transfusion unverzüglich abzubrechen, der Venenzugang jedoch offen zu halten und eine Behandlung, der Schwere der Symptome gemäß, nach den aktuellen Regeln der Notfalltherapie einzuleiten.

5. Nebenwirkungen

- Hämolytische Transfusionsreaktionen können als hämolytische Sofortreaktionen während oder kurz nach der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auftreten. Häufigste Ursachen sind eine AB0-Inkompatibilität sowie bereits vor der Transfusion vorhandene, hämolytisch wirksame starke (irreguläre) Alloantikörper.
- Anaphylaktische Reaktionen bei Empfängern mit angeborenem IgA-Mangel
- Verzögerte hämolytische Reaktionen können nach Ablauf mehrerer Tage bis zu vier Wochen nach zunächst unauffälliger Erythrozytentransfusion auftreten.
- Bei Patienten mit Hämoglobinopathien kann eine hyperhämolytische Transfusionsreaktion auftreten.
- Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Transfusion
- Urtikarielle Hautreaktionen und andere akute allergische und anaphylaktoide Reaktionen
- Posttransfusionelle Purpura
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- Eine transfusionsbedingte Hyperkaliämie kann bei Frühgeborenen, anurischen Empfängern und nach Notfall- und Massivtransfusionen vorkommen.
- Eine sekundäre Hämosiderose kann bei Langzeitsubstitution auftreten.
- Insbesondere bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten und Transfusionsvolumina kann es zur Volumenüberlastung des Kreislaufs (Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung) kommen.
- Insbesondere unter der Therapie mit ACE-Hemmern kann es zu einer hypotensiven Transfusionsreaktion kommen.

- Bei Massivtransfusionen von nicht erwärmten Erythrozytenkonzentraten kann eine transfusionsinduzierte Hypothermie auftreten.
- Das Risiko einer bakteriellen Kontamination lässt sich nicht mit letzter Sicherheit ausschließen.
- Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionserregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen. Dies gilt z.B. für Hepatitisviren, seltener für HIV. Eine Übertragung von Parasiten wie z. B. Malariaerregern ist grundsätzlich möglich.
- Im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland wurde über Einzelfälle berichtet, in denen bei Empfängern von Transfusionen, deren Spender später an der varianten Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK) erkrankten, ebenfalls der „Erreger“ (so genannte Prionen) nachgewiesen wurde. Bei der vCJK handelt es sich um eine in Deutschland bislang nicht beobachtete Erkrankung, die durch den Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln aus BSE-kranken Rindern erworben werden kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung 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.

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. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt dem Paul-Ehrlich-Institut anzeigen. Indem Patienten Nebenwirkungen melden, können sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

6. Pharmakologische Eigenschaften

Die wirksamen Bestandteile von Erythrozytenkonzentraten sind morphologisch und funktionell intakte Erythrozyten, die als Träger des Hämoglobins für die Aufnahme, den Transport und die Abgabe der Atemgase verantwortlich sind. Als Folge der Lagerung kommt es zu zunehmender Rigidität der Erythrozyten sowie zu funktionellen Veränderungen, wie der Abnahme des ATP- und 2,3 DPG-Gehalts sowie der Freisetzung von Inhaltstoffen, wie z.B. Kalium, LDH und Hb. Nach Transfusion tritt im Organismus des Empfängers eine weitgehende Rekonstitution der Erythrozytenfunktion ein. Durch die Leukozytendepletion auf $< 1 \times 10^6$ Leukozyten pro Standardpackung wird das Risiko einer Immunisierung gegen humane leukozytäre Alloantigene (HLA) und durch die Bestrahlung mit mindestens 25 Gy die Übertragung mitosefähiger immunkompetenter Lymphozyten stark vermindert, somit die Gefahr einer transfusionsassozierten Graft-versus-Host-Reaktion vermieden.

Erythrozytenkonzentrate enthalten weder körpereigene Stoffe in unphysiologischer Konzentration noch körperfremde Stoffe, mit Ausnahme von Mannitol. Mannitol weist in der niedrigen Konzentration als Zusatz der Additivlösung im Erythrozytenkonzentrat keine relevanten Eigenwirkungen auf. Es ist auch für Sonderfälle der Erythrozytentransfusion wie Massivtransfusionen, bei Föten, Früh- und Neugeborenen sowie bei anurischen Patienten unbedenklich in der vorliegenden Konzentration. Es liegen keine Berichte über Mannitol-assoziierte unerwünschte Reaktionen bei der Erythrozytentransfusion vor.

7. Weitere Hinweise

a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit

Das Erythrozytenkonzentrat „*Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat SAG-M bestrahlt FAU*“ ist 14 Tage nach Bestrahlung bei 4 ± 2 °C, maximal jedoch nur bis Tag +28 nach Blutentnahme haltbar. Die Bestrahlung erfolgt maximal 28 Tage nach der Blutentnahme.
Während des Transports darf die Kühlkette nur kurz unterbrochen werden.
Erwärmte Erythrozytenkonzentrate dürfen nicht erneut gelagert werden.
Eine durch das Transfusionsbesteck geöffnete Konserve muss unverzüglich verbraucht werden.

b) Optische Prüfung

Unmittelbar vor der Transfusion muss jedes Erythrozytenkonzentrat einer optischen Qualitätsprüfung unterzogen werden, auffällige Erythrozytenkonzentrate dürfen nicht verwendet werden.

c) Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Wirkstoffe (nach Art und Menge)
Human-Erythrozyten aus einer einzelnen Vollblutspende
Hämatokrit 0,5 - 0,7 L/L

Sonstige Bestandteile:
bezogen auf 1 ml:

Additivlösung SAG-M [x1)]	0,370 ml (0,270 - 0,450 ml)
Human-Plasma	0,032 ml (0,024 - 0,040 ml)
CPD-Stabilisatorlösung für Blutkonserven [x2)]	0,008 ml (0,006 - 0,010 ml)

[x1)] 100 ml Additivlösung SAG-M enthalten

Natriumchlorid	0,877 g
Adenin	0,017 g
Glukose-Monohydrat	0,900 g
Mannitol	0,525 g
Aqua ad iniectabilia	ad 100 ml

[x2)] 100 ml CPD-Stabilisatorlösung enthalten

Natriumcitrat 2 H_2O	2,630 g
Zitronensäure-Monohydrat	0,327 g
Glukose-Monohydrat	2,550 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,251 g
Aqua ad iniectabilia	ad 100 ml

bezogen auf die Packungseinheit:

Restgehalt Human-Leukozyten	unter	1×10^6
Restgehalt Human-Thrombozyten	unter	5×10^9

sonstige Bestandteile (qualitativ): entfällt

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis

Standard-Packung 1: 250 - 350 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat
Standard-Packung 2: 230 bis 330 ml Suspension im Kunststoffbeutel mit CE-Zertifikat

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung

Universitätsklinikum Erlangen
Maximiliansplatz 2
D-91054 Erlangen

f) Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat
Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung
in der Chirurgischen Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 12
D-91054 Erlangen

g) Zulassungsnummer
PEI.H.02206.01.1

h) Datum der Erteilung oder der Verlängerung der Zulassung
06.02.2007

i) Arzneimittelstatus
Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise

Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern:
Da bei der Anwendung aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von Infektionskrankheiten nicht völlig auszuschließen ist, werden Maßnahmen getroffen, um das Risiko einer Übertragung von infektiösem Material zu minimieren: Für die Herstellung von *„Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat SAG-M bestrahlt FAU“* werden ausschließlich Spenden gesunder Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf Humanes Immundefizienz Virus (Anti-HIV-1/2-Ak, HIV-1 Genom), Hepatitis-B Virus (HBsAg, Anti-HBc-Ak), Hepatitis-C Virus (Anti-HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E Virus (HEV-Genom) West-Nil-Virus (WNV-Genom vom 01.06. bis 30.11. jedes Jahres) und Treponema pallidum (Anti-Treponema pallidum-Ak). Darüber hinaus kann durch die Leukozytendepletion das Risiko einer Übertragung von leukozytenassoziierten Viren (HTLV-I/II, CMV, EBV u.a.) und Bakterien (Yersinia enterocolitica) entscheidend vermindert werden.

Qualitätssicherung:
Für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sind von den Einrichtungen der Krankenversorgung Maßnahmen im Rahmen der Qualitätssicherung nach § 15 des Transfusionsgesetzes zu ergreifen. Dazu gehören u.a. detaillierte Anweisungen sowohl für die Indikationsstellung, für die Auswahl der Präparate und deren Dosierung abhängig von Hämoglobinwert und dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten bei unterschiedlichen Grunderkrankungen, Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit der Konserve vor der Transfusion, die Überwachung der Anwendung und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolges, eventuell gebildeter Antikörper und zu ergreifender Prophylaxe.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:
Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

Die jeweils aktuelle „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)“ sowie gegebenenfalls ergänzende Veröffentlichungen der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts sind zu berücksichtigen.

9. Datum der letzten Überarbeitung

03.02.2023

Change-Management

Version	Gültigkeit ab:	Änderungsgrund
	05.11.2008	• Letzte gültige Version
01	11.07.2022	• Überführung in die neue Dokumentensystematik • Rein aus systematischen Gründen wird mit V01 begonnen • Änderungen entsprechend: Paul-Ehrlich-Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel; Textvorschlag: Gebrauchs- und Fachinformationen, Stand 25.06.2021
02	15.06.2023	• Änderungen bei der Angabe der Packungsgrößen und der Verwendbarkeit • Dokument wird sofort gültig, Bereich stellt Schulung vor erstmaliger Tätigkeit sicher

Zugehörig zu:

Dokumententyp	Dokumentennummer(n) und Titel
☐ VA	
☐ SOP	
☐ HA	
☐ PA	
☐ APB	
☐ FD	
☐ FB	
☐ sonstiges	

Copy-Management

Typ		Bereich und Ort	Anzahl
☐ Arbeitskopie	☒ nein		
☐ Aushang	☒ nein		
☐ Kopiervorlage	☒ nein		
☐ Wordformular	☒ nein		
☒ Website	☐ nein	https://www.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de/aerzte-und-zuweiser/fachinformationen/	
☐ Extern	☒ nein		
☐ Sonstiges	☒ nein		

Schulungs-Management

☐ kein Schulungsbedarf

☐ Bereiche A&B:	Namensliste der MTLA im Hämatologielabor und Gerinnungslabor
☐ Bereich C&G:	Namensliste der MTLA im Labor Immunhämatologie/Infektionsserologie
☐ Bereich D&E:	Namensliste der MTLA Stammzellbank und Immungenetik
☐ Bereich F&H:	Namensliste der MTLA im Laborbereich Qualitätskontrolllabor mit PCR
☐ Bereich I:	Namensliste der Pflegekräfte der Abteilung
☒ Bereiche K, L:	Namensliste aller Ärzte der Abteilung
☐ Bereich M:	Namensliste Sekretariat der Abteilung
☐ Bereich N:	Namensliste Mitarbeiter Forschungslabor TRC1
☐ Bereich Q:	Alle oben genannten Namenslisten außer N (A&B, C&G, D&E, F& H, I, M, Ärzte)
☐ Ärzte:	Namensliste aller Ärzte der Abteilung
☐ Sonstige:	