Gebrauchsinformation und Fachinformation

Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat FNZ

1. Identifizierung des Arzneimittels
a) Bezeichnung
Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat FNZ

b) Stoffgruppe
Blutzubereitung, Erythrozyten zur Transfusion

2. Anwendungsgebiete
sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden und, falls möglich, 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

- Feten (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
- Alle Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die Purinanaloga und verwandte Medikamente erhalten(ab Therapiebeginn) (z.B. Fludarabin, Cladribin, Deoxycoformycin)
- Patienten ab dem 7. Tag 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
<u>Absolut:</u>

- Kontraindikationen sind nicht bekannt.

<u>Relativ:</u>

- Bei potenziellen Empfängern eines Stammzelltransplantats ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten des Transplantatspenders oder Blutsverwandten des Transplantatspenders 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 RhD-kompatibel über ein Transfusionsgerät mit Standardfilter der Porengröße 170 bis 230 µm transfundiert werden. 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 Empfängerblut vorzunehmen. Bei der Verabreichung sind die Zufuhrgeschwindigkeit und die Temperatur der Erythrozytenkonzentrate zu beachten. Die Transfusionsgeschwindigkeit muss dem klinischen Zustand des Patienten angepasst werden. Eine Erwärmung gekühlter Erythrozytenkonzentrate ist in der Regel nicht erforderlich, Ausnahmen sind z.B. Massivtransfusionen und das Vorliegen von Kälteagglutininen. Zur Bluterwärmung dürfen nur zu diesem Zweck geeignete Geräte eingesetzt werden.

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

Eine CMV-Infektion kann bei
- Feten,
- 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

Bei RhD-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter ist die Transfusion von RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Situationen unbedingt zu vermeiden. Die Transfusion von RhD-positiven Erythrozytenkonzentraten in RhD-negative Patienten lässt sich wegen des Mangels an RhD-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 solchen Fällen ist stets eine serologische Nachuntersuchung 2 bis 4 Monate nach Transfusion zur Feststellung von eventuell gebildetem Anti-D durchzuführen.

Schwangerschaft und Stillzeit: Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch bestehen keine Einwände.

Bei Früh- und Neugeborenen sollten unter bestimmten Bedingungen (z. B. Austauschtransfusion, Massivtransfusion, extrakorporale Lungenunterstützung) kurz gelagerte Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.

Auswirkung auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen: Nach der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte eine Ruhepause von mindestens 1/2 Stunde eingehalten werden.

e) Warnhinweise
sind nicht angeordnet.

4. Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung
a) Dosierung
Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne gesteigerten Erythrozytenumsatz ist nach Übertragung eines Erythrozytenkonzentrats mit einem Anstieg des Hämoglobinwerts um etwa 10 g/l (1g/dl bzw. 0,62 mmol/l) bzw. des Hämatokritwerts 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 Blutverlusts 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 zeitlichen 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, TACO) 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
(1) 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, ☏ +49 610377-3116, 🖷 +49 610377-1268, Website: www.pei.de, bzw. www.pei.de/haemovigilanz-formulare, E-Mail: biovigilance@pei.de anzuzeigen.

(2) 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 Inhaltsstoffen, 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 transfusionsassoziierten 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 Feten, Früh- und Neugeborenen sowie bei anurischen Patienten unbedenklich in der vorliegenden Konzentration. Es liegen keine Berichte über mannitolassoziierte unerwünschte Reaktionen bei der Erythrozytentransfusion vor.

7. Weitere Hinweise
a) Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit
- Das bestrahlte Erythrozytenkonzentrat FNZ ist bei sachgerechter Lagerung zwischen 2 und 6°C 14 Tage nach Bestrahlung, die Bestrahlung erfolgt bis max. 14 Tage nach

Entnahme, haltbar. Nach Ablauf des Verfalldatums darf das Erythrozytenkonzentrat nicht mehr verwendet werden.
- Während des Transports darf die Kühlkette nur kurz unterbrochen werden.
- Erwärmte Erythrozytenkonzentrate dürfen nicht erneut gelagert werden.
- Ein durch das Transfusionsbesteck geöffnetes Erythrozytenkonzentrat muss unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 6 Stunden, transfundiert 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: 100 ml enthalten: 26,6-48,2 ml Additivlösung PAGGS-M (Natriumchlorid, Adenin, Guanosin, Mannitol, Glucose-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, Wasser für Injektionszwecke); 0,3-0,9 ml CPD-Stabilisatorlösung (Ph.Eur.: Citronensäure, Natriumcitrat, Glucose, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke); 1,5-2,5 ml Humanplasma; Rest-Leukozyten: $<1 \times 10^6$/Standardpackung

d) Darreichungsform und Inhalt, Behältnis
Standardpackung: 220 ml bis 360 ml
Babypackung: 50 ml bis 90 ml
Suspension im CE-zertifizierten Kunststoffbeutel

e) Angaben zum pharmazeutischen Unternehmer/Inhaber der Zulassung
Blutspendedienst der Landesverbände des Deutschen Roten Kreuzes Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH, Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷 05041 772-334 (Kurzform: DRK-Blutspendedienst NSTOB, 31830 Springe, Tel. 05041 772-0)

f) Angaben zum Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat
DRK-Blutspendedienst NSTOB,
Institut Springe, Eldagsener Straße 38, 31832 Springe, ☏ 05041 772-0, 🖷 05041 772-334
Institut Bremen-Oldenburg, Standort Bremen, Friedrich-Karl-Str. 22a, 28205 Bremen, ☏ 0421 43949-0, 🖷 0421 43949-10,
Institut Bremen-Oldenburg, Standort Oldenburg, Brandenburger Straße 21, 26133 Oldenburg, ☏ 0441 94401-0, 🖷 0441 94401-66,
Institut Dessau, Altener Damm 50, 06847 Dessau-Roßlau, ☏ 0340 54141-0, 🖷 0340 54141-144,
Institut Gera, Straße des Friedens 122, 07548 Gera, ☏ 0365 8210-0, 🖷 0365 8210-105
Institut Rostock, Robert-Koch-Straße 10, 18059 Rostock, Telefon: 0381 4403-50, Telefax: 0381 4403-510

h) Zulassungsnummer
PEI.H.00708.01.1

i) Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung
04.02.2013

j) Arzneimittelstatus
Verschreibungspflichtig

8. Sonstige Hinweise
Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos von Infektionserregern: Da bei der Anwendung von 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 Bestrahlten Erythrozytenkonzentraten FNZ werden ausschließlich Spenden gesunder, unbezahlter Spender verwendet, die mit negativem Ergebnis getestet wurden auf die vorgeschriebenen Infektionsparameter Humanes Immundefizienzvirus (HIV-1/2-Ak, HIV-1-Genom), Hepatitis-B-Virus (HBsAg, HBc-Ak), Hepatitis-C-Virus (HCV-Ak, HCV-Genom), Hepatitis-E-Virus (HEV-Genom), West-Nil-Virus (WNV-Genom) und Treponema pallidum (Treponema pallidum-Ak). Bestrahltes Erythrozytenkonzentrat FNZ aus Spenden mit wiederholt reaktivem Ergebnis auf HBc-Antikörper ist negativ getestet auf HBV-Genom und enthält mindestens 100 IU/l an schützenden HBs-Antikörpern. Fakultativ werden auch Präparate aus Spenden hergestellt, die zusätzlich mit negativem Ergebnis auf CMV-Antikörper (CMV-Ak) untersucht worden sind. 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 vom Hämoglobinwert und dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten bei unterschiedlichen Grunderkrankungen, Vorsorgemaßnahmen zur Erhaltung der Unversehrtheit des Präparats vor der Transfusion, die Überwachung der Anwendung und Anweisungen zur Nachuntersuchung der Patienten für die Feststellung des Transfusionserfolgs, eventuell gebildeter Antikörper und zu ergreifender Prophylaxe. 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.
Besondere Maßnahmen für die Beseitigung: Die ordnungsgemäße Entsorgung von angebrochenen bzw. nicht mehr verwendbaren Präparaten oder der davon stammenden Abfallmaterialien ist entsprechend den Vorgaben der Einrichtung der Krankenversorgung sicherzustellen.

9. Datum der letzten Überarbeitung
Juli 2024