

Fachinformation

Intercept

Von Swissmedic geprüfte Aspekte im Zusammenhang mit dem zugelassenen Verfahren.

Verfahren zur Pathogeninaktivierung (PI) von Thrombozytenkonzentraten (TK) aus Apherese bzw. gepoolten Buffy coats von Vollblutspenden.

Zusammensetzung

Wirkstoff:

Amotosalen (S59-HCl)

Sonstige Bestandteile:

Thrombozyten $\geq 2.4 \times 10^{11}$ /Einheit mit einem Volumen von 150-400 ml

Intercept behandeltes Thrombozytenkonzentrat mit InterSol oder SSP+ als additive Lösung, sowie ACD-A oder CPD als Stabilisatorlösung, sowie Plasmaanteile der involvierten Spender

Restzellzahlen:

Leukozyten < 1×10^6 pro Packungseinheit

Erythrozyten < 4×10^6 pro ml

Amotosalen: <2 μ M

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Thrombozytenkonzentrat Suspension; Amotosalen Restgehalt <2 μ M

Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten

Die Indikationen und Anwendungsmöglichkeiten der mit dem Intercept-Verfahren zur Pathogeninaktivierung behandelten Thrombozytenkonzentrate sind grundsätzlich übereinstimmend mit denen konventioneller Thrombozytenkonzentrate.

Dosierung / Anwendung

Die Dosierung, Frequenz und Dauer der Gabe von pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten sind grundsätzlich übereinstimmend mit denen von konventionellen Thrombozytenkonzentraten.

Durch das Pathogeninaktivierungsverfahren verlieren allfällig im TK vorhandene Restleukozyten / immunkompetente Lymphozyten ihre Mitosefähigkeit. Daher kann das Interceptverfahren zur Prävention einer Ta-GvHD als Alternative zur Gamma-Bestrahlung angewendet werden.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikation:

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Amotosalen-HCl oder Psoralenen. In diesem Fall sollten Thrombozytenkonzentrate, die mit dem Intercept-Pathogeninaktivierungsverfahren behandelt wurden, nicht verwendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Treten Unverträglichkeitsreaktionen auf, so ist die Transfusion des betreffenden Produktes unverzüglich zu unterbrechen.

Neugeborene, die während einer laufenden Lichttherapie zur Behandlung einer Hyperbilirubinämie eine Thrombozytentransfusion benötigen, sollten nur mit Geräten behandelt werden, die Licht einer Wellenlänge von über 425nm aussenden. Bei Lichttherapie mit einer Wellenlänge kleiner als 425nm dürfen nur unbehandelte Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden.

Interaktionen

Es sind keine Interaktionen bekannt, welche mit dem Interceptverfahren in Zusammenhang stehen.

Schwangerschaft, Stillzeit

Es liegen keine kontrollierten Studien mit Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Thrombozytenkonzentraten, die mit dem Intercept-Verfahren zur Pathogeninaktivierung behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf mögliche teratogene Effekte (siehe Kap. Präklinische Daten).

Mit Intercept behandelte Thrombozytenkonzentrate sollten deshalb während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, es ist klar notwendig.

Stillzeit

Für die Anwendung während der Stillzeit liegen keine Daten vor.

Unerwünschte Wirkungen

Erythem von Neugeborenen unter Lichttherapie

Neugeborene Patienten, die im Verlaufe einer Phototherapie zur Behandlung einer Hyperbilirubinämie Thrombozytenkonzentrate bedürfen, sollten nicht mit Phototherapie-Geräten behandelt werden, die Licht mit einer Wellenlänge kürzer als 425 Nanometer (nm) emittieren, um eine theoretisch mögliche Verstärkung von Erythemen zu verhindern. Amotosalen wird durch Licht mit Wellenlängen >425nm nicht angeregt, wodurch der Einsatz der INTERCEPT Technologie bei solchen Patienten im Rahmen einer Phototherapie sicher ist.

Die Belastung mit Pyrogenen wird durch das Pathogeninaktivierungsverfahren nicht unterbunden. Obwohl bis dato keine pyrogenen Reaktionen bei Patienten, die mit Intercept Thrombozyten transfundiert wurden beobachtet wurden, können solche Reaktionen (auch schwerwiegende) des Empfängers nicht ausgeschlossen werden.

Es sind zur Zeit keine weiteren spezifischen Risiken bekannt, welche auf das Pathogeninaktivierungsverfahren zurückzuführen wären.

Ueberdosierung

Bezüglich Amotosalen siehe Abschnitt „Präklinische Daten“.

Eigenschaften / Wirkungen / Beschreibung des Verfahrens

Durch das Intercept-Pathogeninaktivierungsverfahren verlieren Viren, Bakterien, Parasiten und Restleukozyten weitgehend ihre Teilungsfähigkeit. Das Risiko einer bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionsübertragung oder einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung wird damit stark vermindert (siehe auch nachfolgende Tabelle), ist aber nicht mit letzter Sicherheit auszuschliessen. Dabei wird insbesondere die Inaktivierung von umhüllten Viren (HIV, HBV, HCV) und Leukozyten als sicher erachtet, eine vergleichbar effiziente Inaktivierung von nicht-umhüllten Viren (z.B. HAV und Parvovirus B19) ist hingegen nicht gewährleistet. Das Pathogeninaktivierungsverfahren ist gegenüber einem breiten Spektrum von grampositiven und gramnegativen Bakterien und Spirochäten sehr effektiv; jedoch gegenüber einzelne Bakterien-Spezies (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) nur eingeschränkt effektiv. Bakterielle Sporen (z. B. von *Bacillus cereus*) sind gegen Inaktivierung weitestgehend inert; sporenbildende Bakterien sind im vegetativen Zustand (z. B. *Clostridium perfringens*) bezüglich einer Inaktivierung empfindlich.

Inaktivierungskapazität des Interceptverfahrens (Angaben in \log_{10})

Viren

Umhüllt	
HIV 1, HIV 2, HBV, HCV, CMV, WNV, Chikungunya, Influenza H5N1, HTLV I, HTLV II	>2.5 – >6.4
Nicht-umhüllt	
Bluetongue, Calicivirus, Simian adenovirus, Human adenovirus-5	0.7 - >6.4

Bakterien

Gram-negative	
<i>E. coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella choleraesuis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	4.5 – \geq 6.7
Gram-positive	
<i>Staphylococcus epidermidis/ aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Corynebakterium minutissimum</i> , <i>Bacillus cereus</i> (einschliesslich Sporen und vegetative Form), <i>Bifodobacterium adolescentis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Lactobacillus species</i> , <i>Clostridium perfringens</i> (vegetative Form)	3.6 – \geq 7.0
Spirochäten	
<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>	>6.8 – \leq 7.0

Parasiten

<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania Mexicana major</i> , <i>Babesia microti</i>	>4.3 - \leq 6.0
---	-------------------

Leukocyten

Lebende T-Zellen	>5.4
------------------	------

Pharmakologische Eigenschaften

Das Pathogeninaktivierungsverfahren basiert auf der Zugabe von Amotosalen und nachfolgender UVA-Bestrahlung. Trotz der effizienten Entfernung von Amotosalen durch ein Adsorptionsverfahren sind sehr geringe Mengen von Amotosalen ($< 2 \mu\text{M}$) und dessen Photoprodukten D und E (Dimere von Amotosalen) im Thrombozytenkonzentrat nachweisbar.

Funktionsfähigkeit und korrigiertes Inkrement (KI, auch CCI genannt) der Thrombozyten

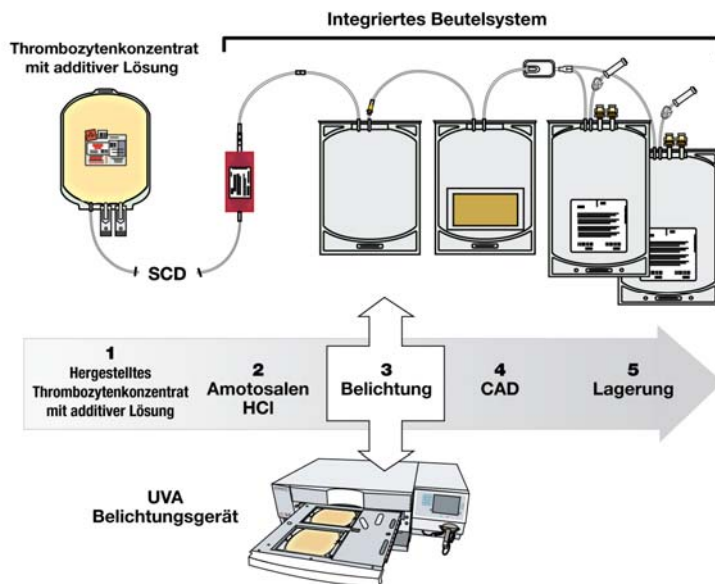
In der pivotalen SPRINT-Studie zeigten sich keine Unterschiede bezgl. Blutungsverhalten oder Anzahl benötigter Erythrozyten-Transfusionen bei vergleichbaren Dosen von Intercept-behandelten und Kontroll-Thrombozytenkonzentraten. Dagegen waren die Transfusions-Intervalle und das KI signifikant besser für die Kontroll-Thrombozyten verglichen mit den Intercept-TK.

Refraktärzustände

Die aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Daten lassen keine abschliessende Beurteilung darüber zu, ob Refraktärzustände nach der Transfusion von Intercept behandelten Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zur Transfusion herkömmlich verarbeiteter Thrombozytenkonzentrate mit einer unterschiedlichen Häufigkeit auftreten.

Beschreibung des Verfahrens

Das Verfahren ist für ein geschlossenes System konzipiert. Das Intercept Platelet Set setzt sich aus miteinander verbundenen Plastikbeuteln (PL 2411 und PL 2410) zusammen, die steril und nicht-pyrogen sind. In einem der Beutel befindet sich Amotosalen, ein synthetisches Psoralen, das in helikalen Regionen von DNA und RNA reversibel interkaliert und bei Beleuchtung mit UVA Strahlen (320-400 nm) mit Pyrimidin-Basen irreversible kovalente Bindungen eingeht. Weitere Bestandteile des Sets sind ein 1L-Plastikbeutel, in welchem die mit der Amotosalen-Lösung gemischten Thrombozyten belichtet werden, ein Beutel, in dem sich das CAD (=Compound Adsorption Device) befindet (1 L) und ein 1.3 L Beutel zur Lagerung der belichteten Thrombozyten. Weiter gehört ein Belichtungsgerät dazu, das ein Klasse I Medizinprodukt ist und in dem gleichzeitig 2 Beutel belichtet werden können. Die Belichtung dauert zwischen 3 und 6 Minuten und in dieser Zeit werden kontrolliert 3 J/cm^2 UVA Licht der Wellenlänge 320 bis 400 nm abgegeben. Während dessen wird das Thrombozytenkonzentrat kontinuierlich agitiert. Auch die nachfolgende Adsorption von Amotosalen und seiner Photodegradationsprodukte erfolgt unter kontinuierlicher Agitation.



Das Schlauchstück des Beutels mit dem mit Additivlösung hergestelltem Thrombozytenkonzentrat wird steril an den Schlauch des Amotosalenbeutels geschweisst. Thrombozyten und Amotosalen fließen in den Belichtungsbeutel, werden durch leichtes Schütteln vermischt und anschliessend belichtet. Nach der Belichtung werden die Thrombozyten in den CAD-Beutel überführt und zur Adsorption für die vorgeschriebene Zeit auf einem Flachbett-Agitator inkubiert. Darauf erfolgt die Überführung in den Lagerbeutel.

Das Set ist zum einmaligen Gebrauch konzipiert.

Präklinische Daten

Tierversuche mit einmaliger und wiederholter Verabreichung von Amotosalen, in Dosierungen, die mehr als 100-fach über der klinisch zu erwartenden Exposition von Amotosalen lagen, ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes toxikologisches Risiko für die Anwendung von Thrombozytenkonzentrat, behandelt nach Intercept-Verfahren.

Mutagenität/Kanzerogenität

In verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen zur Mutagenität mit behandeltem Thrombozytenkonzentrat wurden keine mutagenen Effekte beobachtet. Eine Studie zum tumorerzeugenden Potenzial von PC (photochemical) behandeltem Plasma in transgenen Mäusen ergab keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen.

Reproduktionstoxikologie

In Untersuchungen zur Fertilität, embryofötalen oder peri-postnatalen Entwicklung in Ratten und Kaninchen sowie in einer Studie mit neonatalen Ratten wurden keine reproduktionstoxischen Effekte festgestellt.

Es gibt keine Anzeichen auf Phototoxizität nach intravenöser Anwendung der 100-fachen üblichen klinischen Exposition bei Ratten.

Sonstige Hinweise

Besondere Lagerungshinweise/ Haltbarkeit

Intercept behandelte Thrombozytenkonzentrate müssen bei $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ unter ständiger Agitation aufbewahrt werden. Die Haltbarkeit der so gelagerten Intercept TK beträgt gemäss Zulassung maximal 7 Tage.

Nach Ablauf des Verfalldatums (siehe Beuteletikett) darf das Produkt nicht mehr verwendet werden.
Produkte mit Trübungen oder erkennbarer Aggregatbildung sowie fehlendem „Swirling-Phänomen“ dürfen nicht transfundiert werden.

Zulassungsnummer
58789 (*Swissmedic*)

Zulassungsinhaberin
Cerus Europe B.V.
1180 Rolle

Stand der Information
Oktober 2010