

**ADACOLUMN GRANULOZYTEN, MONOZYTEN/MAKROPHAGEN APHERESE SÄULE**

Lagertemperatur: 1 - 30°C  
Sterilisation: Dampfsterilisation

**1. Inhalt**  
Eine Adacolumn Säule enthält 220 g Zellulose-Azetatperlen als Adsorptionsmittel in physiologischer Kochsalzlösung.

**2. Indikationen**  
2.1 Einleitung einer Remission bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (aktive Colitis ulcerosa und Morbus Crohn).  
2.2 Behandlung subjektiver und objektiver Symptome bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichender Standardbehandlung.  
2.3 Behandlung von Patienten mit Morbus Behçet mit okulärer Beteiligung.  
2.4 Behandlung von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE).

**3. Kontraindikationen**  
Adacolumn darf nicht bei Patienten mit weniger als 2.000 Granulozyten pro Mikroliter angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Granulozytenzahl unter 2.000/µL, die durch medikamentösen Vorbehandlung entstanden ist, kann Adacolumn bei einer Granulozytenzahl über 1.000/µL unter engmaschigem Monitoring angewendet werden. Studien an Patienten mit SLE und vergleichbaren Granulozytenzahlen zeigten keinen weiteren Abfall während der Adacolumn Behandlung.

**4. Warnhinweise**  
4.1 Vorsicht ist bei Patienten mit einer akuten Infektion oder dem Verdacht auf eine akute Infektion geboten, da eine Adacolumn-Apherese die Symptome verstärken kann.  
4.2 Vorsicht ist bei Patienten geboten, die eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Heparinen bzw. Antikoagulantien aufweisen.  
4.3 Bei Patienten mit einer niedrigen Anzahl roter Blutkörperchen (RBC-Anzahl unter 300 x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>), schwerer Dehydratation (RBC-Anzahl über 600 x 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>), Tendenz zur Hyperkoagulabilität (Fibrinogen über 700 mg/dL) sollte eine Apherese-Behandlung nicht begonnen werden, bis sich diese Werte normalisiert haben.  
4.4 Bei Patienten, die mit ACE-Inhibitoren behandelt werden, sollten der Blutdruck und die Herzfrequenz engmaschig überwacht werden.  
4.5 Bei Patienten mit Leber- oder Nierenversagen muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis sorgfältig durch den Arzt abgewogen werden.  
4.6 Bei älteren Patienten ist die Apherese-Behandlung nicht ausreichend untersucht.

4.7 Das Nutzen/Risiko-Verhältnis sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen sorgfältig durch den Arzt abgewogen werden.

4.8 Bei Patienten mit Fieber (Körpertemperatur über 38°C; Verdacht auf Infektion) kann das Risiko von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Apherese erhöht sein.

4.9 Die Anwendung von Adacolumn ist bei schwangeren und stillenden Frauen bislang nicht untersucht. Aus diesem Grund sollte Adacolumn nur angewendet werden, wenn der Therapieerfolg die möglichen Risiken für den Fetus überwiegt. Bei stillenden Patientinnen sollte erwogen werden, das Stillen für die Zeit der Apheresetherapie auszusetzen.

4.10 Der Einsatz von Adacolumn wurde bei Kindern bislang nicht hinreichend untersucht.

4.11 Während der Adacolumn-Behandlung müssen die Vitalparameter des Patienten kontinuierlich überwacht werden. Wenn Abnormalitäten während der Therapie auftreten, sollte die Apherese abgebrochen und ein Arzt konsultiert werden.

4.12 Wenn ein zentraler Venenkatheter verwendet wird, sollte auf allgemeine, mit der Methode assoziierte Komplikationen wie Aktivierung des Gerinnungssystems, Bildung von Embolien, Lungenembolien und Gerinnselbildung am Katheter geachtet werden.

**5. Angaben zu Nebenwirkungen**  
Nebenwirkungsmeldungen aus Japan: Bei 367 Patienten (286 Patienten mit Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis, die an klinischen Prüfungen teilnahmen und 81 Patienten, die in Post-Marketing-Beobachtungen eingeschlossen waren) wurden in 39 Fällen (10,6%) Nebenwirkungen einschließlich abweichender klinischer Laborparameter beobachtet.

Häufigkeit Art	> 5%	0,1% bis $\leq$ 5%
Herz-Kreislauf-System	-	Hypotonie, Palpitation, Flush
Andere Symptome	-	Erschöpfung, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Fieber, Brustschmerzen, Unsicherheitsgefühl
Häufigkeit anomaler Laborparameter	$\alpha_1$ - und $\alpha_2$ -Globulin (von 59 Fällen)	GOT, GPT, Cholesterin, Proteinurie, Blutharnstoff, K, Na, Cl, Ca, Gesamtprotein, Albumin, Albumin/Globulin-Ratio, ALP, LDH, $\gamma$ -GTP, $\gamma$ -Globulin

Neben den in der obigen Tabelle beschriebenen wurden Nebenwirkungen, die allein in Zusammenhang mit extrakorporalen Kreisläufen auftreten können, wie folgt berichtet: Erbrechen, Blutdruckanstieg, Hämolyse, Hämaturie, Husten, Bauch- und Rückenschmerzen. Allergische Reaktionen (Hautausschlag, Schwellungen (Quincke Ödem)) sind möglich. (Beim Auftreten abnormaler Reaktionen sollte die Apherese

unterbrochen und geeignete korrektive Maßnahmen ergriffen werden.)  
Einzelfälle von Lungenembolie, tiefer Venenthrombose und Thrombophlebitis wurden berichtet. Es wurden Einzelfälle von Thrombozytopenien beobachtet, die alle in Verbindung mit Heparinanwendung standen.  
Nebenwirkungen aus Ländern außerhalb Japans: Bei Pilotstudien in Schweden (10 Fälle), Grossbritannien (22 Fälle), Australien (27 Fälle) und Italien (15 Fälle) wurden folgende Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit über 5% berichtet: Angstgefühl, Anämie, systemische Schmerzen, Bauchschmerzen, Schlaflosigkeit und virale Infektionen.

**6. Wichtige Informationen zur Adacolumn-Behandlung**

6.1 Dauer der Apherese und Flussrate  
Das Adacolumn-System sollte unter Therapie mit einer Flussrate von 30 mL/min eingestellt werden; die Dauer einer Apherese-Behandlung beträgt 60 Minuten. Die in klinischen Studien untersuchte Therapiedauer umfasste eine Apherese pro Woche über einen Zeitraum von fünf Wochen.

6.2 Einmalprodukte  
Die Adacolumn und das Schlauchsystem sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt (Einmalprodukte).

6.3 Hinweise zur Adacolumn-Anwendung  
ADACOLUMN sollte nur in einer für die Durchführung von Apheresen geeigneten Institution durchgeführt werden.

6.4 Vor der Durchführung einer Apherese mit Adacolumn muß der (die) Anwender(in) die Packungsbeilage/ Gebrauchsanweisung sorgfältig durchgelesen haben. Das medizinische Personal muss vor Anwendung des Adacolumn-Systems angemessen geschult werden.

6.5 Die Zugänge für Blutzufuhr und Blutrückfuhr sollten an geeigneten Venen angelegt werden. Ein Shunt- oder Port-System muss nicht gelegt werden.

6.6 Die Behandlung mit Adacolumn sollte unter Überwachung durch ärztliches Personal, das mit der Krankengeschichte und dem Zustand des Patienten vertraut ist, durchgeführt werden.

6.7 Vor einer Adacolumn-Therapie muß der Arzt das Nutzen/Risiko-Verhältnis abwägen. Falls schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Apherese abgebrochen und entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

6.8 Patienten, die mit Adacolumn behandelt werden, müssen überwacht werden. Insbesondere ist eine Überwachung der Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz) sowie der Blutgerinnungszeit und Leukozytenzahl erforderlich. Wenn Abnormalitäten während der Therapie auftreten, sollte die Apherese abgebrochen, und/oder entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

**7. Maßnahmen vor Beginn der Apherese-Behandlung**

7.1 Vorbereitungen  
1) Verpackung und Kunststoffhülle müssen vor Gebrauch auf schadhafte Stellen überprüft werden. Außerdem müssen die Verpackungen des Schlauchsystems und der Nadeln vor Gebrauch auf mögliche Beschädigungen überprüft werden. Bei schadhafter Verpackung von Adacolumn, dem Schlauchsystem oder der Nadeln dürfen

diese Produkte nicht verwendet werden.  
2) Die Adacolumn-Säule darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.  
3) Entnehmen Sie Adacolumn erst kurz vor dem Priming aus der Kunststoffhülle.  
4) Eine Kontamination während des Anschlusses des Schlauchsystems an die Adacolumn-Säule ist zu vermeiden.  
5) Die Priming-Verfahren müssen entsprechend der in 7.3 beschriebenen Anleitung erfolgen.  
6) Luftblasen oder Schaum in der Adacolumn-Säule oder im Schlauchsystem können zu einer Aktivierung der Blutgerinnung führen. Aus diesem Grund müssen vor dem Beginn der Apherese Luftblasen und Schaum aus dem Apherese-System entfernt werden.  
7) Wenn während des Primings der Säule oder des Schlauchsystems undichte Stellen entdeckt werden sollten diese Komponenten ausgewechselt werden.  
8) Das Priming muss solange erfolgen, bis die Lösung innerhalb der Adacolumn-Säule und des Schlauchsystems durch frische, physiologische Kochsalzlösung ersetzt ist.  
9) Um eine Kontamination der Adacolumn-Komponenten zu vermeiden, sollten die Adacolumn-Säule und das angeschlossene Schlauchsystem unmittelbar nach dem Priming verwendet werden.  
10) Die Adacolumn-Säule und das Schlauchsystem sollten unmittelbar nach Entfernung der sterilen Verpackung oder des Primings eingesetzt werden.  
11) Es ist zu beachten, dass eine Kontamination des Blutes während der extrakorporalen Blutzirkulation oder der Blutrückführung vermieden werden muss.

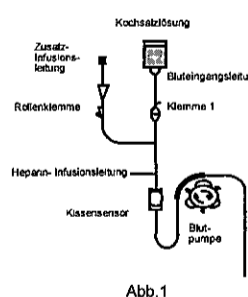
- 7.2 Erforderliche Komponenten**
- 1 Adacolumn
  - 1 Beutel mit 1 l steriler Kochsalzlösung
  - 2 Beutel mit je 0,5 l steriler Kochsalzlösung
  - 1 Beutel mit 1 l steriler heparinhaltiger Kochsalzlösung (4.000 I.E.)
  - 1 Blutpumpe (Adamonitor)
  - 1 Satz Schlauchsystem (Adacircuit)
  - 1 Infusionspumpe für die Heparininfusion
  - 1 Säulenhalterung (Adastand)
  - Klemmen (wie erforderlich)
  - Heparin (wie erforderlich)
  - 2 Nadeln (z.B. 18G)
  - 1 steriler Leerbeutel
  - Abfallbehälter für die physiologische Kochsalzlösung des Primings, für Blut, Nadeln etc.

**Achtung!** Bitte die Gebrauchsanweisungen der entsprechenden Komponenten sorgfältig lesen.

**7.3 Vorbereitungen**  
7.3.1 Priming des Apherese-Systems  
1) Beutel mit 1 l Kochsalzlösung an den Adastand hängen.  
2) Klemme 1 der Bluteingangslleitung schließen und die Bluteingangslleitung an den Beutel mit der Kochsalzlösung anschließen.  
3) Pumpensegment der Bluteingangslleitung in die Blutpumpe und den Kissensensor in die Kissensensoreinheit einlegen. (Abb. 1).

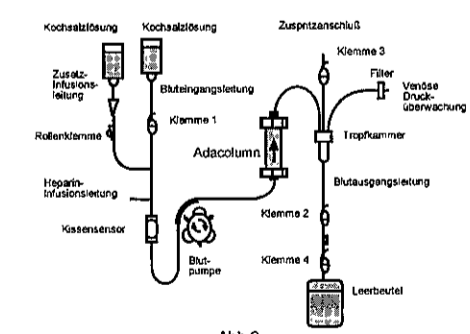
7.3.2 Vorbereitung des Blutausgangssystems  
1) Venöse Drucküberwachungsleitung mit dem venösen Druckmonitor (Anschluss des Druckmonitors) verbinden.  
2) Den Leerbeutel an das Ende der Blutausgangslleitung anschließen und an den Adastand anhängen.

7.3.3 Füllen des Bluteingangslsystems  
1) Klemme 1 der Bluteingangslleitung und Rollenklammer der Zusatzinfusionsleitung öffnen. Bluteingangslleitung, Heparininfusionsleitung und Zusatzinfusionsleitung mit Kochsalzlösung luftfrei füllen. Tropfkammer der Zusatzinfusionsleitung bis ca. 90% füllen und Rollenklammer schließen. Infusionsleitung mit dem Beutel mit 0,5 l Kochsalzlösung verbinden. Diesen Beutel an den Adastand hängen.  
2) Blutpumpe starten und den restlichen Teil der Bluteingangslleitung mit physiologischer Kochsalzlösung luftfrei füllen.  
3) **Bitte beachten:** Die Kochsalzlösung ist in den Auffangbehälter zu leiten. Vermeiden Sie dabei bitte eine Berührung des Abfallbehälters (Kontamination), indem Sie die Halterung verwenden.  
4) Blutpumpe stoppen.



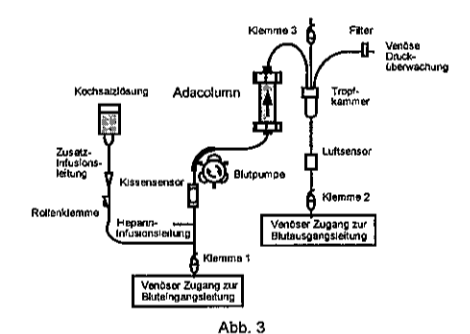
7.3.4 Anschluss der Adacolumn-Säule  
1) Adacolumn-Säule aus der Verpackung entnehmen und in die Halterung des Adastands einlegen.  
2) Kappe am roten Ende der Säule entfernen und die Bluteingangslleitung fest an die Adacolumn-Säule anschließen. Beim Einsetzen der Adacolumn-Säule in die Halterung muss der rote Anschluss nach unten zeigen. Entfernen Sie die Kappe am blaufarbenen Ausgang der Säule und schließen Sie die Blutausgangslleitung an. (Abb. 2).  
**Bitte beachten:** Die Flussrichtung geht vom unteren Ende zum oberen Ende der Säule (durch Pfeil auf der Säule markiert).

der Adacolumn und dem Schlauchsystem komplett zu entfernen.  
**Bitte beachten:**  
- Stellen Sie sicher, dass die Kochsalzlösung/heparinhaltige Kochsalzlösung in den Leerbeutel fließen.  
- Auch die Heparininfusionsleitung muss mit heparinhaltiger Kochsalzlösung gespült werden, indem die Kappe dieser Leitung geöffnet wird.  
- Vergewissern Sie sich, dass in der Säule und im gesamten Schlauchsystem keine Luftblasen mehr vorhanden sind, wenn Sie die unter 7.3.5 angegebenen Schritte durchführen.  
- Falls erforderlich, justieren Sie den Flüssigkeitsspiegel in der Tropfkammer erneut auf 80%, unter Beachtung der in 7.3.5 beschriebenen Schritte.  
4) Legen Sie die Blutausgangslleitung durch den Luftsensor und die Klemmvorrichtung der Pumpe ein.  
5) Sobald der überwiegende Teil der heparinhaltigen Kochsalzlösung im Beutel verbraucht ist, stoppen Sie die Pumpe und schließen die Klemmen 1 und 2.



7.4 Druckhaltetest  
1) Stellen Sie am Apherese-monitor den oberen Grenzwert des venösen Druckes (wie in der Gebrauchsanweisung des Monitors oder der Blutpumpe beschrieben) auf 240 mmHg ein. Schließen Sie Klemme 2 am Ende der Blutausgangslleitung.  
2) Lassen Sie die Blutpumpe mit einer Flussgeschwindigkeit von 30 mL/min laufen, bis ein venöser Druck von ca. 200 mmHg erreicht ist. Blutpumpe stoppen.  
3) Kontrollieren Sie, dass der venöse Druck bei ungefähr 200 mmHg stabil bleibt und dass keine Undichtigkeiten im System vorliegen.  
4) Öffnen Sie Klemme 2 der Blutausgangslleitung; der venöse Druck sollte daraufhin abfallen.  
5) Schließen Sie Klemme 1 der Bluteingangslleitung und Klemme 2 der Blutausgangslleitung.

7.5 Aphereseverfahren  
1) Der venöse Zugang des rechten und des linken Armes sollte von einem Arzt oder von gut ausgebildetem Pflegepersonal unter Aufsicht eines Arztes mit 18G-Nadeln (oder ähnliche) gelegt werden.  
2) Schließen Sie die Bluteingangs- und Blutausgangslleitung wie unter 7.5.1 beschrieben an die venösen Zugänge des Patienten an (siehe Abb. 3). Alternativ kann die Blutausgangslleitung an den venösen Zugang auch dann angeschlossen werden, wenn das Blut das Ende der Blutausgangslleitung erreicht hat.



3) Vergewissern Sie sich, dass die Klemmen 1 und 2 offen sind und starten Sie die Pumpe mit einer Flussrate von 30 mL/min für einen Zeitraum von 60 min. Stellen Sie die Ober- und Untergrenze der venösen Drucküberwachung am Monitor so nah wie möglich an den aktuellen Arbeitswert (Istwert) des venösen Druckes während der Apherese ein.  
4) Danach sollte eine kontinuierliche Heparininfusion über die Heparininfusionsleitung gestartet werden. Alternativ kann auch eine Heparin-Bolus-Injektion gegeben werden. Die Menge des erforderlichen Antikoagulans kann unterschiedlich sein, je nach Zustand des Patienten (Gewicht, Erkrankung, Sensibilität auf Antikoagulantien, etc.). Der verantwortliche Arzt muss die geeignete Dosierung festlegen. Sollten während der Apherese abnorme Reaktionen auftreten, die auf eine zu große oder zu geringe Menge an Antikoagulans zurückzuführen sind, müssen unverzüglich entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.  
**Bitte beachten:**

- Patienten müssen für die gesamte Dauer der Behandlung unter Aufsicht stehen. Werden abnorme Reaktionen festgestellt, muss die Behandlung abgebrochen oder die Flussgeschwindigkeit unter Anleitung eines verantwortlichen Arztes reduziert werden.  
- Die Flussrate und die Drücke im extrakorporalen System müssen anhand der Anzeige der Überwachungssysteme des Apherese-monitors über die gesamte Behandlungsdauer überwacht werden (optischer und akustischer Alarm).  
- Für den Fall, dass Zugangsprobleme auftreten, kann über die zusätzliche Infusionsleitung, ohne die Apherese unterbrechen, eine Infusion erfolgen.

7.6 Verfahren zur Rückführung des extrakorporalen Blutes nach der Apherese  
1) Nach Ablauf der Apheresedauer Blutpumpe stoppen.  
2) Klemme 1 an der Bluteingangslleitung schließen, Eingangslleitung vom Patienten diskonnektieren und an einen 500 mL-Kochsalzbeutel anschließen. Säule umdrehen, sodass das rote Ende nach oben zeigt.  
3) Klemme 1 öffnen und Pumpe mit einer Flussrate von 30 mL/min starten. Das extrakorporale Blut im Schlauchsystem wird durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt.  
4) Wenn das Blut in der Adacolumn-Säule durch Kochsalzlösung ersetzt ist, Pumpe stoppen. Klemme 2 der Blutausgangslleitung schließen und vom Patienten trennen.  
5) Beim Diskonnektieren achten Sie bitte darauf, dass Sie nicht mit Blut in Berührung kommen.

**Vorsicht!** Bevor Sie das Schlauchsystem vom Apherese-monitor trennen, vergewissern Sie sich, dass die Blutausgangslleitung aus der Patientenvene entfernt wurde.

**8. Lager- und Transportbedingungen**  
Die Lagerbedingungen sind auf der Produktverpackung deutlich sichtbar angegeben. Die Säule darf keiner direkten Sonneneinstrahlung oder Hitze ausgesetzt werden und nicht an Stellen gelagert werden, an denen die Temperaturen bis zum Gefrierpunkt oder darunter fallen können. Die Lagertemperatur liegt zwischen 1 - 30°C. Während des Transports darf das Produkt nicht beschädigt und keinen starken Vibrationen oder Stößen ausgesetzt werden.

**9. Gewährleistung und Haftung**  
JIMRO Co., Ltd. garantiert, dass Adacolumn entsprechend der Spezifikationen und unter Einhaltung der GMP-Richtlinien sowie der ISO 13485, der anzuwendenden Industriestandards und gemäß den Zulassungsbestimmungen hergestellt wurde. Falls das Produkt Mängel (Beschädigungen oder Fehlfunktionen) aufweist, die auf einen Fertigungsfehler oder Fehler bei Verpackungsprozessen zurückzuführen sind, wird das Produkt ohne zusätzliche Kosten ersetzt. Der Hersteller übernimmt keine Verantwortung für Personen- oder Materialschäden als Folge einer unsachgemäßen Verwendung des Produkts. Das Unternehmen (JIMRO Co., Ltd.) haftet für keinerlei Schäden, die auf eine Wiederverwendung des Einmalproduktes Adacolumn oder auf eine Verwendung in Indikationen zurückzuführen sind, für die Adacolumn nicht empfohlen wird.

**10. Hersteller**  
JIMRO Co., Ltd.  
351-1 Nishiyokote-machi, Takasaki-shi, Gunma 370-0021, Japan.

**Authorisierter Repräsentant**  
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1HU, United Kingdom  
Phone: +44-1895-207-100  
Fax : +44-1895-207-115

**11. Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Vorkommnisse und Beinahe-Vorkommnisse) und Nebenwirkungen informieren Sie bitte schnellstmöglich Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.**

Datum: 27 März 2006