

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alofisel 5×10^6 Zellen/ml Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Bei Alofisel (Darvadstrocel) handelt es sich um expandierte, humane, allogene, mesenchymale, adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe (expanded adipose stem cells, eASC) gewonnen wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 30×10^6 Zellen (eASC) in 6 ml Suspension, was einer Konzentration von 5×10^6 Zellen/ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

Die Zellsuspension kann sich am Boden der Durchstechflasche abgesetzt und einen Bodensatz gebildet haben. Nach vorsichtiger Resuspension ist das Produkt eine weiße bis gelbliche homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alofisel ist zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nicht-aktivem/gering-aktivem luminalen Morbus Crohn indiziert, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Alofisel sollte nur nach der Vorbereitung der Fistel angewandt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alofisel sollte nur von Fachärzten verabreicht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren sind, für die Alofisel indiziert ist.

Dosierung

Eine Einzeldosis Darvadstrocel besteht aus 120×10^6 Zellen, die in 4 Durchstechflaschen geliefert werden. Jede Durchstechflasche enthält 30×10^6 Zellen in einer 6 ml Suspension. Der gesamte Inhalt der 4 Durchstechflaschen muss zur Behandlung von bis zu zwei internen und bis zu drei externen Fistelöffnungen verabreicht werden. Das bedeutet, dass mit einer Dosis von 120×10^6 Zellen die Möglichkeit besteht, bis zu drei Fistelgänge mit Fistelöffnungen im Perianalbereich zu behandeln.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten Verabreichungen von Alofisel sind nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Datenlage zur Anwendung von Darvadstrocel bei älteren Patienten ist beschränkt. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei älteren Patienten von dem abweicht, welches bei nicht-älteren Patienten beobachtet wurde. Daher ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung liegen nicht vor. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von dem abweicht, welches bei Patienten ohne Leberfunktionsstörung beobachtet wurde. Daher ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung liegen nicht vor. Angesichts der zellbasierten Beschaffenheit von Darvadstrocel und seiner lokalen Anwendungsart ist nicht zu erwarten, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Darvadstrocel bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung von dem abweicht, welches bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung beobachtet wurde. Daher ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Darvadstrocel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren wurde noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Injektion in das Gewebe des Fistelgangs in einem Operationsumfeld unter Anästhesie (Allgemein- oder Regionalanästhesie *[siehe Abschnitt 4.4]*) wie im Folgenden beschrieben.

Gemäß den Behandlungsstandards für das Management von komplexen perianalen Fisteln ist vor der Behandlung eine Charakterisierung der Fisteln des Patienten erforderlich. Es wird empfohlen, mindestens 2 bis 3 Wochen vor dem Anwendungstag einen vorbereitenden Eingriff (unter Anästhesie) vorzunehmen, um die Fistelanatomie (Anzahl der vorhandenen Fisteln und Fistelöffnungen), die Topographie (Ausmaß und Verhältnis zum Sphinkter und anderen Beckenmuskeln), die potenziell damit verbundenen Komplikationen (z. B. Abszesse) und den Grad der lokalen mukosalen Erkrankung (leicht oder inaktiv) zu untersuchen. Eine gründliche Ausschabung aller Fistelgänge insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen, mit einer Metallkürette wird empfohlen. Im Falle eines Abszesses sind eine Inzision und eine Drainage notwendig; ggf. sollte gemäß der routinemäßigen chirurgischen Verfahren eine Seton -Einlage vorgenommen werden. Vor der Terminierung der Anwendung von Alofisel muss der Chirurg sicherstellen, dass keine Abszesse vorliegen.

Unmittelbar vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:

- a) Etwaige Seton -Einlagen müssen entfernt werden.
- b) Bestimmen Sie die Lage der internen Fistelöffnungen. Hierzu wird empfohlen, eine 9 mg/ml (0,9 %ige) Kochsalzlösung durch die externen Fistelöffnungen zu injizieren, bis diese aus den internen Fistelöffnungen austritt. Die Injektion von anderen Substanzen durch die Fistelgänge, wie Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertone Glucoselösungen, ist nicht erlaubt, da diese Substanzen die Lebensfähigkeit der zu injizierenden Zellen beeinträchtigen (*siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5*).

- c) Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.
- d) Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.

Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Alofisel gemäß der folgenden zwei Schritte angewendet werden:

1. Vorbereitung

- a) Das Haltbarkeitsdatum von Alofisel sollte nochmals bestätigt werden; anschließend sollten die Durchstechflaschen aus der äußeren Verpackung herausgenommen werden.
- b) Resuspendieren Sie die Zellen durch leichtes Klopfen gegen den Boden der Durchstechflaschen, bis eine homogene Suspension vorliegt; vermeiden Sie dabei eine Bläschenbildung. Jede Durchstechflasche sollte sofort nach der Resuspension verwendet werden, um eine erneute Sedimentierung der Zellen zu vermeiden.
- c) Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt in einer Spritze mit einer herkömmlichen Nadel, die nicht dünner als 22G sein darf, vorsichtig auf (*siehe Abschnitt 4.4*).
- d) Ersetzen Sie die Nadel durch eine längere Nadel, die auch nicht dünner als 22G sein darf, um damit die beabsichtigten Injektionsstellen erreichen zu können. Eine Nadel wie zum Beispiel zur Spinalanästhesie mit einer Länge von ungefähr 90 mm ist erforderlich.
- e) Wiederholen Sie die Schritte (b), (c) und (d) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.

2. Injektion

Zwei der Durchstechflaschen sollten für die internen Fistelöffnungen und die anderen zwei für die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge (durch die externen Fistelöffnungen) verwendet werden. Führen Sie nach dem Einstich der Nadelspitze in die beabsichtigte Injektionsstelle eine leichte Aspiration durch, um eine intravaskuläre Verabreichung zu vermeiden.

- a) Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:
 - Bei einer einzelnen internen Fistelöffnung injizieren Sie den Inhalt jeder der zwei Durchstechflaschen (nacheinander) in kleinen Depotgaben in das Gewebe, das die einzelne interne Fistelöffnung umgibt.
 - Bei zwei internen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der ersten der zwei Durchstechflaschen in kleinen Depotgaben in das umliegende Gewebe einer der internen Fistelöffnungen. Injizieren Sie danach den Inhalt der zweiten Durchstechflasche in das umliegende Gewebe der zweiten internen Fistelöffnung in Form von kleinen Depotgaben.
- b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Inneren des Fistellumens:
 - Bei einer einzelnen externen Fistelöffnung injizieren Sie den jeweiligen Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen separat in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension oberflächlich in die Gewebewände entlang der Länge der Fistelgänge.
 - Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen entlang der dazugehörigen Gänge. Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die Anatomie und Topologie der Fistelgänge durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Zellen nicht in das Lumen der Fistelgänge injiziert werden, um einen Verlust von Zellen zu vermeiden.

Massieren Sie den Bereich um die externen Fistelöffnungen herum sanft 20--30 Sekunden lang und decken Sie die externen Fistelöffnungen mit einem sterilen Verband ab.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Rinderserum oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Zu Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit müssen der Name des Arzneimittels, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach Ablauf des Verfalldatums des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Allgemein

Alofisel kann Spuren von Gentamicin oder Benzylpenicillin und Streptomycin enthalten. Dies sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Antibiotikaklassen berücksichtigt werden.

Eine Lokalanästhesie wird aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der Lokalanästhetika auf die injizierten Zellen nicht empfohlen (*siehe Abschnitt 4.2*).

Die Injektion einer anderen Substanz als Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (z. B. Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen) (*siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5*) in die Fistelgänge ist vor, während oder nach der Injektion von Alofisel nicht erlaubt, da diese die Lebensfähigkeit der Zellen und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen könnte.

Alofisel darf nicht mit einer Nadel verabreicht werden, die dünner als 22G ist. Kleinere Nadelgrößen können die Zellen bei der Injektion schädigen und die Lebensfähigkeit der Zellen gefährden und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.

Übertragung eines Infektionserregers

Da Alofisel ein lebendes Stammzellentherapeutikum ist, kann es nicht sterilisiert werden; es besteht die Gefahr einer Übertragung von Infektionserregern, auch wenn die Gefahr als gering angesehen und im Herstellungsprozess kontrolliert wird. Angehörige der Gesundheitsberufe, die Darvadstocel verabreichen, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln

Reaktionen auf die Vorbereitung

Die Vorbereitung von Fisteln wurde mit Proktalgie und eingriffsbedingten Schmerzen (*siehe Abschnitt 4.8*) in Zusammenhang gebracht.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Patienten, die mit Alofisel behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, keine Gewebe und keine Zellen für Transplantationen spenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in-vivo* Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass die Lebensfähigkeit der Zellen und die immunmodulatorische Funktion von Alofisel durch das Vorhandensein klinisch

relevanter Konzentrationen gebräuchlicher Therapien für Morbus Crohn (Infliximab, Methotrexat und Azathioprin) nicht beeinträchtigt wird.

Die Injektion von anderen Substanzen als Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (z. B. Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertonen Glucoselösungen) (*siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4*) durch die Fistelgänge und die Verwendung von Lokalanästhesien werden aufgrund der unbekanntem Auswirkung auf die injizierten Zellen nicht empfohlen (*siehe Abschnitt 4.4*).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Darvadstrocel bei schwangeren Frauen vor.

Tierstudien zur reproduktiven Toxizität liegen nicht vor (*siehe Abschnitt 5.3*).

Darvadstrocel wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel benutzen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darvadstrocel in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Alofisel verzichtet werden soll / die Behandlung mit Alofisel zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Darvadstrocel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Analabszess (Alofisel: 19,4 % der Patienten; Kontrollgruppe: 13,7 % der Patienten), Proktalgie (Alofisel: 14,6 % der Patienten; Kontrollgruppe: 11,8 % der Patienten) und Analfistel (Alofisel: 10,7 % der Patienten; Kontrollgruppe: 7,8 % der Patienten).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basierend auf klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen wird nach Systemorganklassen dargestellt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Analabszess
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Proktalgie*
	Häufig	Analfistel
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Eingriffsbedingte Schmerzen*

*Reaktionen auf die Vorbereitung, die bis zu sieben Tage nach der Vorbereitung der Fistel zur Verabreichung der Behandlung auftraten.

Beschreibung der o. g. Nebenwirkungen

Analabszess

Bis Woche 52 entwickelten 20 (19,4 %) bzw. 14 (13,7 %) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 21 bzw. 19 Analabszesse, von denen 4 bzw. 5 in den jeweiligen Gruppen (3,9 % der Patienten in beiden Gruppen) von schwerer Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 15 (14,6 %) bzw. 8 (7,8 %) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 15 bzw. 9 schwerwiegende Analabszesse.

Proktalgie

Bis Woche 52 entwickelten 15 (14,6 %) bzw. 12 (11,8 %) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 20 bzw. 17 Proktalgien, wobei keine dieser Proktalgien in einer der Gruppen bis Woche 104 schwerwiegend war. In der Alofisel-Gruppe gab es keine Patienten mit Proktalgie von schwerer Intensität, jedoch bei 3,9 % der Patienten (4 Proktalgien) in der Kontrollgruppe.

Analfistel

Bis Woche 52 entwickelten 11 (10,7 %) bzw. 8 (7,8 %) Patienten in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 12 bzw. 8 Analfisteln, von denen keine von schwerer Intensität waren. Bis Woche 104 entwickelten 5 Patienten (4,9 %) bzw. 1 Patient (< 1,0 %) in der Alofisel- bzw. der Kontrollgruppe 5 bzw. 1 schwerwiegende Analfistel(n).

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Alofisel vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX08.

Wirkmechanismus

Darvadstrocel enthält expandierte Stammzellen aus Fettgewebe (eASC), die an den Stellen der Entzündung immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen zeigen.

Analfisteln treten typischerweise als Gänge auf, die das Intestinallumen und die die perianale Hautoberfläche durchdringen. Sie sind durch lokale Entzündungen charakterisiert, die durch bakterielle Infektionen und Stuhlkontamination verschlimmert werden. Im entzündeten Bereich kommt es zum Eindringen von aktivierten Lymphozyten und einer lokalen Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen.

Inflammatorische Zytokine, insbesondere IFN- γ , die durch aktivierte Immunzellen (d. h. Lymphozyten) freigesetzt werden, aktivieren die eASC. Sobald sie aktiviert sind, beeinträchtigen die eASC die Proliferation von aktivierten Lymphozyten und reduzieren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese immunregulierende Aktivität reduziert die Entzündung, wodurch eine Heilung des Gewebes rund um den Fistelgang ermöglicht werden kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der ADMIRE-CD-Studie wiesen 63/103 der mit eASC behandelten Patienten Spender-spezifische Antikörper (donor-specific antibodies, DSA) in der Baseline in Woche 12 auf. In Woche 12 wiesen 23/63 (36 %) eine Antikörperproduktion gegen die Spenderzellen auf. Von den Patienten mit DSA in Woche 12 wiesen 7/23 (30 %) in Woche 52 keine DSA mehr auf. Das Ausbleiben einer *de novo* DSA-Produktion wurde zwischen Woche 12 und Woche 52 beobachtet. Es wurde keine Abhängigkeit zwischen DSA-Ergebnis und Sicherheit oder Wirksamkeit bei der getesteten Teilpopulation bis Woche 52 gesehen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Alofisel wurde in der ADMIRE-CD-Studie beurteilt. Diese war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alofisel bei der Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn.

Insgesamt wurden 212 Patienten in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert; 205 Patienten erhielten eine lokale Injektion mit entweder Darvadstrocel 120×10^6 Zellen oder Placebo. Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf Antibiotika, Immunsuppressiva oder TNF-Blocker sollte eine Drainage der komplexen perianalen Fisteln erfolgen. Eine begleitende Anwendung von konstanten Dosen von Immunsuppressiva (18 % der Patienten) oder TNF-Blockern (33 %) oder von beidem (28 %) war während der Studie erlaubt.

Der primäre Endpunkt war die kombinierte Remission in Woche 24 nach Erhalt der Prüfbehandlung, definiert als klinischer Verschluss aller behandelten Fisteln (Abwesenheit von Flüssigkeitsaustritt trotz leichten Drucks mit dem Finger) und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen (> 2 cm), bestätigt durch ein verblindetes zentrales MRT. Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden klinische Remission (klinischer Verschluss aller behandelten Fisteln) und Ansprechen (klinischer Verschluss von mindestens 50 % aller behandelten Fisteln) in Woche 24 definiert. Zusätzlich wurde eine Langzeitnachbeobachtung bis Woche 52 durchgeführt.

	Alofisel-Gruppe (Alofisel + Standardbehan- dlung*) n = 103	Kontrollgruppe (Placebo + Standardbehan- dlung*) n = 102	p-Wert
Kombinierte Remission in Woche 24 (% Patienten)	52	35	0,019
Kombinierte Remission in Woche 52 (% Patienten)	56	38	0,009

*Einschließlich Drainage des Abszesses, Einsetzen/Entfernen eines Setons, Kürettage, Vernähen von internen Fistelöffnungen und medikamentöse Therapien.

Die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte zeigen, dass der Anteil der Patienten -mit einer klinischen Remission in Woche 24 in der Alofisel-Gruppe 55 % und in der Kontrollgruppe 42 %

($p = 0,052$) betrug. Die entsprechenden Zahlen für das Ansprechen waren 69 % bzw. 55 % ($p = 0,039$).

Der Anteil der Patienten -mit einer klinischen Remission in Woche 52 lag bei 59 % in der Alofisel-Gruppe und bei 41 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,012$). Die entsprechenden Zahlen für das Ansprechen waren 66 % bzw. 55 % ($p = 0,114$). Bei einer beschränkten Anzahl von Patienten, die bis Woche 104 nachverfolgt wurden, lag die klinische Remission in Woche 104 bei 56 % in der Alofisel-Gruppe und bei 40 % in der Kontrollgruppe.

In der Alofisel-Gruppe betrug die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 eine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 2,9 % (3/103), wohingegen die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 keine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 9,7 % (10/103) betrug.

In der Kontrollgruppe betrug die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 eine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 4,9 % (5/102), wohingegen die Anzahl der Patienten, die in Woche 24 keine kombinierte Remission aufwiesen und anschließend bis Woche 52 einen Analabszess/eine Analfistel entwickelten, 2,9 % (3/102) betrug.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Alofisel eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Analfisteln gewährt (*siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Beschaffenheit und vorgesehene klinische Anwendung von Darvadstrocel sind derart, dass herkömmliche Studien zur Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination) nicht anwendbar sind.

Es wurden Biodistributionsstudien mit präklinischen Modellen durchgeführt, die das Ziel hatten, die Persistenz der eASC an der Injektionsstelle und deren mögliche Wanderung in andere Gewebe oder Organsysteme zu beurteilen. Nach der perianalen und intrarektalen Injektion von humanen eASC bei athymischen Ratten waren Zellen im Rektum und Jejunum an der Injektionsstelle mindestens 14 Tage vorhanden und nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die eASC konnten in keinem der nach 3 Monaten oder 6 Monaten analysierten Gewebe mehr nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur reproduktiven und Entwicklungstoxizität mit Darvadstrocel wurden nicht durchgeführt, da präklinische biologische Verteilungsstudien darauf hindeuteten, dass keine Migration oder Integration von eASC in die Fortpflanzungsorgane nach der Anwendung von eASC über verschiedene Verabreichungswege stattfindet.

Die Wirkung der *ex-vivo* Expansion auf die genetische Stabilität von Zellen wurde *in vitro* beurteilt und ergab keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (enthält Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate).
Humanalbumin.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

72 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren.

Bis zu seiner Anwendung bewahren Sie das Arzneimittel zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit ununterbrochen im Umkarton im Frachtbehältnis auf, um die geforderte Temperatur aufrechtzuerhalten.

Halten Sie das Behältnis von Hitze und direkten Lichtquellen fern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Nicht bestrahlen oder anderweitig sterilisieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Durchstechflasche aus Glas vom Typ I. Jede Durchstechflasche enthält 6 ml einer eASC-Suspension und ist mit einem Gummistopfen und einer abziehbaren Kappe verschlossen. Die Durchstechflaschen befinden sich in einem Umkarton.

Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen.

1 Dosis enthält 4 Durchstechflaschen mit 6 ml (insgesamt 24 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung vor der Verabreichung

Alofisel Injektionssuspension darf nicht filtriert werden, und nicht mit einer dünneren Nadel als 22G angewendet werden (*siehe Abschnitt 4.2*). Direkt vor der Anwendung muss Alofisel durch vorsichtiges Klopfen an den Boden der Durchstechflasche resuspendiert werden bis eine homogene, blasenfreie Suspension erhalten wird. Für weitere Informationen zum Gebrauch von Alofisel *siehe Abschnitt 4.2*.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und alles Material, das mit Alofisel in Berührung gekommen ist (feste und flüssige Abfälle) müssen als möglicherweise infektiöser Abfall gemäß den örtlichen Richtlinien für den Umgang mit vom Menschen stammendem Material behandelt und entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1261/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

TIGENIX, S.A.U.
C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spanien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

TIGENIX, S.A.U.
C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spanien

Takeda Ireland Ltd.
Grange Castle Business Park, Dublin 22, D22 XR57, Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Alofisel in den einzelnen Mitgliedstaaten muss sich der MAH mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstigen Aspekte des Programms. Das Ziel des Schulungsprogramms ist die Bereitstellung von Informationen zur korrekten Verwendung des Produktes, um das Risiko von Medikationsfehlern zu minimieren und ein erhöhtes Bewusstsein für die potentielle Übertragung von Infektionserregern zu schaffen.

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass jeder Mitgliedstaat, in dem Alofisel vertrieben wird, allen medizinischen Fachkräften, von denen erwartet wird, dass sie Alofisel handhaben und verwenden, das folgende Schulungspaket zur Verfügung stellt/den Zugriff darauf ermöglicht:

- **Das Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte** sollte Folgendes enthalten:
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - Anleitung für Pharmazeuten mit Hinweisen zur angemessenen Entgegennahme und Lagerung von Alofisel
 - Anleitung in Form eines Videos für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte, die an der Vorbereitung und Anwendung von Alofisel beteiligt sind
 - Anleitung für Chirurgen und andere medizinische Fachkräfte mit der Beschreibung der Anwendungsmethode
 - Anleitung für medizinische Fachkräfte mit Informationen über das Potenzial für Mikrobeninfektion und Hinweise auf die Schritte, die zu befolgen sind, falls eine positive Kultur identifiziert wird.
- Diese müssen folgende Elemente beinhalten:
 - Relevante Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern und das Potenzial für die Übertragung von Infektionserregern und Details dazu, wie diese minimiert werden können, einschließlich Hinweisen zur Entgegennahme, Lagerung und Anwendung (d. h. Vorbereitung der Fistel, Vorbereitung und Injektion).
 - Anweisungen für den Umgang mit Medikationsfehlern und der Übertragung von Infektionserregern

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit von Alofisel nachverfolgen zu können, sollte der Inhaber der Zulassung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie Cx601-0303, die die Verabreichung einer Einzeldosis Cx601 zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn untersucht, einreichen.	Abschlussbericht an die EMA: Q1/Q2 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALOFISEL 5×10^6 Zellen/ml Injektionssuspension
Darvadstrocel

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 30×10^6 Zellen in 6 ml Suspension.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) und Humanalbumin. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

1 Dosis enthält 4 Durchstechflaschen mit 6 ml (insgesamt 24 ml)
 30×10^6 Zellen/6 ml
4 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bewahren Sie das Arzneimittel bis zur Verabreichung zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit ununterbrochen im Umkarton und im Frachtbehältnis auf, um die geforderte Temperatur aufrechtzuerhalten.

Nicht bestrahlen oder anderweitig sterilisieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft. Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial müssen gemäß den örtlichen Richtlinien für den Umgang mit vom Menschen stammendem Material behandelt und entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1261/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE AUS GLAS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ALOFISEL 5×10^6 Zellen/ml Injektion
Darvadstrocel

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30×10^6 Zellen/6 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Alofisel 5 × 10⁶ Zellen/ml Injektionssuspension Darvadstrocel

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Chirurgen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Chirurgen oder Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Alofisel und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Alofisel beachten?
3. Wie ist Alofisel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alofisel aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Alofisel und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Alofisel ist Darvadstrocel. Das Arzneimittel besteht aus Stammzellen, die aus dem Fettgewebe eines gesunden erwachsenen Spenders (sogenannte allogene Stammzellen) entnommen und dann in einem Labor vermehrt werden. Adulte Stammzellen sind eine besondere Art von Zellen, die in vielen Geweben vorhanden sind. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Reparatur des Gewebes, in dem sie angesiedelt sind.

Alofisel ist ein Arzneimittel zur Behandlung komplexer Analfisteln bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn (eine Erkrankung, die Darmentzündungen verursacht), wenn die anderen Symptome der Erkrankung unter Kontrolle oder von geringer Intensität sind. Perianale Fisteln sind anomale Kanäle, die Teile des unteren Darms (Rektum und Anus) und der Haut nahe dem Anus verbinden und eine oder mehrere Fistelöffnungen in der Nähe des Anus entstehen lassen. Perianale Fisteln werden als komplex beschrieben, wenn sie mehrere Kanäle und Fistelöffnungen haben, wenn sie tief in den Körper eindringen oder wenn sie mit anderen Komplikationen wie Eiteransammlungen (infizierte Flüssigkeit, auch Abszess genannt) einhergehen. Perianale Fisteln können zu Schmerzen, Reizungen und Eiterabsonderungen durch die Fistelöffnungen in der Haut führen.

Alofisel wird verwendet, wenn die Fisteln nicht ausreichend auf vorherige Therapien angesprochen haben. Bei Injektion in die Nähe der perianalen Fisteln verringert Alofisel deren Entzündung und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Fisteln abheilen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Alofisel beachten?

Alofisel darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Darvadstrocel, Rinderserum oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Rinderserum sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Chirurgen, bevor Alofisel bei Ihnen angewendet wird.

Alofisel kann Spuren von Gentamicin oder Benzylpenicillin und Streptomycin (Antibiotika) enthalten. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Sie gegen diese Antibiotika allergisch sind, da diese Antibiotika im Herstellungsprozess dieses Arzneimittels verwendet werden.

Alofisel ist eine Therapie mit lebenden Zellen; daher kann das Endprodukt nicht sterilisiert werden. Das Produkt wird bei verschiedenen Produktionsschritten geprüft, um sicherzustellen, dass es frei von Infektionserregern ist. Da die letzte Überprüfung direkt vor der Lieferung ans Krankenhaus stattfindet, sind die Ergebnisse der letzten Überprüfung nicht bekannt, wenn Sie das Arzneimittel erhalten. Im unwahrscheinlichen Fall, dass bei der Überprüfung Infektionserreger nachgewiesen werden, wird Ihr Behandlungsteam darüber informiert und teilt Ihnen mit, ob bei Ihnen Laboruntersuchungen zur Behandlung von Infektionen durchgeführt werden müssen. Wenn Sie sich nach dem Verfahren krank fühlen oder Fieber haben, teilen Sie dies Ihrem behandelnden Arzt so schnell wie möglich mit.

Bevor Sie Alofisel erhalten, werden Ihre Fisteln vorbereitet. Es kann vorkommen, dass Sie Schmerzen im Enddarm oder im Anus und Schmerzen nach der Fistelvorbereitung haben.

Nachdem Sie Alofisel erhalten haben, dürfen Sie kein Blut, Organe, Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sicher und wirksam ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt/Chirurgen um Rat. Eine Behandlung mit Alofisel während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Alofisel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Wirkung von Alofisel auf stillende Frauen ist nicht bekannt, und es kann Ihrem gestillten Kind schaden. Ihr Arzt wird Ihnen helfen eine Entscheidung zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Alofisel verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Alofisel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Alofisel anzuwenden?

Alofisel wird Ihnen immer von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

Möglicherweise haben Sie 2 bis 3 Wochen vor der Anwendung von Alofisel ein erstes Beratungsgespräch mit Ihrem Chirurgen. Die folgenden Informationen beziehen sich auf den Tag, an dem Alofisel angewendet wird.

Alofisel wird von einem Chirurgen in das Gewebe des Fistelgangs gespritzt.

Die empfohlene Dosis beträgt 4 Durchstechflaschen mit je 6 ml (120×10^6 Zellen).

Vor der Behandlung mit Alofisel wird Ihnen ein Betäubungsmittel (Anästhetikum) verabreicht.

Sobald Sie eine Betäubung (Vollnarkose oder regionale Betäubung) bekommen haben, wird Ihr Chirurg:

- die Fisteln mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Kochsalzlösung vorbereiten und etwaiges Narbengewebe entfernen.
- die inneren Öffnungen der Fisteln zunähen.
- Alofisel injizieren. Die Hälfte der Dosis wird in das Gewebe um die inneren Fistelöffnungen herum injiziert und die andere Hälfte in die Gewebewände entlang der Fisteln.
- den Bereich, wo sich die Fistel zur Haut in der Nähe Ihres Anus hin öffnet, sanft 20-30 Sekunden lang massieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Chirurgen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen der Behandlung mit Alofisel stehen in Zusammenhang mit der Vorbereitung der Fisteln. Im Allgemeinen sind diese Nebenwirkungen eher leicht und klingen in den Tagen nach der Fistelbehandlung ab. Diese Nebenwirkungen können bis zu sieben Tage nach dem Eingriff auftreten.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Analabszess.
- Analfistel.
- Proktalgie (Schmerzen im Rektum oder Anus).
- Eingriffsbedingte Schmerzen (Schmerzen nach der Fistelvorbereitung).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Chirurgen. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Alofisel aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bewahren Sie das Arzneimittel bis zur Verabreichung zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit ununterbrochen im Umkarton und im Frachtbehältnis auf, um die geforderte Temperatur aufrechtzuerhalten.

Alofisel darf nicht bestrahlt werden oder anderweitig sterilisiert werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Alofisel enthält

- Der Wirkstoff ist Darvadstrocel. Das Arzneimittel besteht aus humanen Stammzellen, die aus dem Fettgewebe eines gesunden erwachsenen Spenders entnommen und anschließend in einem Labor vermehrt werden. Es wird in einer Konzentration von 5×10^6 Zellen pro Milliliter in Durchstechflaschen aus Glas geliefert, die jeweils 6 Milliliter enthalten, d. h. 30×10^6 Zellen pro Durchstechflasche.
- Es gibt zwei Bestandteile, die für die Aufbewahrung der Zellen verwendet werden: Einer ist eine Flüssigkeit namens Dulbecco's Modified Eagle's Medium, die Nährstoffe für die Zellen enthält (Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate), und der andere ist Humanalbumin, ein natürliches, im menschlichen Körper vorkommendes Eiweiß.

Wie Alofisel aussieht und Inhalt der Packung

Alofisel ist eine Injektionssuspension. Während des Versands können sich die Zellen auf dem Boden der Durchstechflaschen absetzen und einen Niederschlag bilden. Die Lösung muss resuspendiert werden. Nach der Resuspension der Zellen (durch leichtes Klopfen mit den Fingern) ist Alofisel eine weiße bis gelbliche homogene Suspension.

Alofisel wird auf individueller Patientenbasis geliefert. Eine individuelle Dosis Alofisel besteht aus 4 Durchstechflaschen aus Glas, von denen jede 6 Milliliter Alofisel enthält. Diese befinden sich in einem Umkarton.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller

TiGenix S.A.U.
C/Marconi 1
Parque Tecnológico de Madrid
28760 Tres Cantos, Madrid
Spanien

Takeda Ireland Ltd.
Grange Castle Business Park
Dublin 22, D22 XR57
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Zu Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit müssen der Name des Arzneimittels, die Chargennummer und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach Ablauf des Verfallsdatums des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

Alofisel Injektionssuspension darf nicht filtriert werden, und nicht mit einer dünneren Nadel als 22G angewendet werden.

Direkt vor der Anwendung muss Alofisel durch vorsichtiges Klopfen an den Boden der Durchstechflasche resuspendiert werden, bis eine homogene, blasenfreie Suspension erhalten wird.

Verabreichung

Unmittelbar vor der Anwendung von Alofisel sollten die Fistelgänge wie folgt vorbereitet werden:

- a) Etwaige Seton Einlagen müssen entfernt werden.
- b) Bestimmen Sie die Lage der internen Fistelöffnungen. Hierzu wird empfohlen, eine 9 mg/ml (0,9 %ige) Kochsalzlösung durch die externen Fistelöffnungen zu injizieren, bis diese aus den internen Fistelöffnungen austritt. Die Injektion von anderen Substanzen durch die Fistelgänge, wie Wasserstoffperoxid, Methylenblau, Jodlösungen oder hypertone Glucoselösungen, ist nicht erlaubt, da diese Substanzen die Lebensfähigkeit der zu injizierenden Zellen beeinträchtigen (*siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5*).
- c) Nehmen Sie mit Hilfe einer Metallkürette eine gründliche Ausschabung (Kürettage) aller Fistelgänge vor, insbesondere im Bereich der internen Fistelöffnungen.
- d) Vernähen Sie die internen Fistelöffnungen, um diese zu schließen.

Nach der Vorbereitung der Fistelgänge sollte Alofisel gemäß der folgenden zwei Schritte angewendet werden:

1. Vorbereitung
 - a) Das Haltbarkeitsdatum von Alofisel sollte nochmals bestätigt werden; anschließend sollten die Durchstechflaschen aus der äußeren Verpackung herausgenommen werden.
 - b) Resuspendieren Sie die Zellen durch leichtes Klopfen gegen den Boden der Durchstechflaschen, bis eine homogene Suspension vorliegt; vermeiden Sie dabei eine Bläschenbildung. Jede Durchstechflasche sollte sofort nach der Resuspension verwendet werden, um eine erneute Sedimentierung der Zellen zu vermeiden.
 - c) Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt in einer Spritze mit einer herkömmlichen Nadel, die nicht dünner als 22G sein darf, vorsichtig auf (*siehe Abschnitt 4.4*).
 - d) Ersetzen Sie die Nadel durch eine längere Nadel, die auch nicht dünner als 22G sein darf, um damit die beabsichtigten Injektionsstellen erreichen zu können. Eine Nadel wie zum Beispiel zur Spinalanästhesie mit einer Länge von ungefähr 90 mm ist erforderlich.
 - e) Wiederholen Sie die Schritte (b), (c) und (d) jeweils nacheinander für jede Durchstechflasche, nachdem die Zellen aus einer Durchstechflasche injiziert worden sind.
2. Injektion
Zwei der Durchstechflaschen sollten für die internen Fistelöffnungen und die anderen zwei für die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge (durch die externen Fistelöffnungen) verwendet werden. Führen Sie nach dem Einstich der Nadelspitze in die

beabsichtigte Injektionsstelle eine leichte Aspiration durch, um eine intravaskuläre Verabreichung zu vermeiden.

- a) Injektion rund um die internen Fistelöffnungen der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch den Anus ein und gehen Sie folgendermaßen vor:
 - Bei einer einzelnen internen Fistelöffnung injizieren Sie den Inhalt jeder der zwei Durchstechflaschen (nacheinander) in kleinen Depotgaben in das Gewebe, das die einzelne interne Fistelöffnung umgibt.
 - Bei zwei internen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der ersten der zwei Durchstechflaschen in kleinen Depotgaben in das umliegende Gewebe einer der internen Fistelöffnungen. Injizieren Sie danach den Inhalt der zweiten Durchstechflasche in das umliegende Gewebe der zweiten internen Fistelöffnung in Form von kleinen Depotgaben.
- b) Injektion entlang der Wände der Fistelgänge: Führen Sie die Nadel durch die externen Fistelöffnungen ein und aus dem Inneren des Fistellumens:
 - Bei einer einzelnen externen Fistelöffnung injizieren Sie den jeweiligen Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen separat in Form von kleinen Depotgaben der Zellsuspension oberflächlich in die Gewebewände entlang der Länge der Fistelgänge.
 - Bei zwei oder drei externen Fistelöffnungen injizieren Sie den Inhalt der übrigen zwei Durchstechflaschen in gleichen Anteilen entlang der dazugehörigen Gänge. Die Injektion entlang der Wände der Fistelgänge sollte auf Basis des während der Fistelcharakterisierung erlangten Wissens über die Anatomie und Topologie der Fistelgänge durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Zellen nicht in das Lumen der Fistelgänge injiziert werden, um einen Verlust von Zellen zu vermeiden.

Massieren Sie den Bereich um die externen Fistelöffnungen herum sanft 20-30 Sekunden lang und decken Sie die externen Fistelöffnungen mit einem sterilen Verband ab.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und alles Material, das mit Alofisel in Berührung gekommen ist (feste und flüssige Abfälle) müssen als möglicherweise infektiöser Abfall gemäß den örtlichen Richtlinien für den Umgang mit vom Menschen stammendem Material behandelt und entsorgt werden.