

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alofisel 5 x 10<sup>6</sup> cellules/ml, dispersion injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Description générale**

Alofisel (darvadstrocel) est constitué de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques amplifiées d'origine adipeuse (cellules souches adipeuses amplifiées, eASC).

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

Chaque flacon contient 30 x 10<sup>6</sup> cellules (eASC) dans 6 ml de dispersion, correspondant à une concentration de 5 x 10<sup>6</sup> cellules/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Dispersion injectable (injection).

La dispersion de cellules peut se déposer au fond du flacon pour former un sédiment. Après une légère remise en suspension, le produit est une dispersion homogène, blanche à jaunâtre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Alofisel est indiqué pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. Alofisel doit être utilisé uniquement après des étapes de préparation des fistules (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Alofisel doit être administré uniquement par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des affections pour lesquelles Alofisel est indiqué.

#### Posologie

Une dose unique de darvadstrocel contient 120 x 10<sup>6</sup> cellules réparties dans 4 flacons. Chaque flacon contient 30 x 10<sup>6</sup> cellules dans 6 ml de dispersion. La totalité du contenu des 4 flacons doit être administrée pour le traitement de deux orifices internes au maximum et trois orifices externes au maximum. Cela signifie qu'avec une dose de 120 x 10<sup>6</sup> cellules, il est possible de traiter jusqu'à trois trajets fistuleux ouverts sur la zone périanale.

L'efficacité ou la sécurité de l'administration répétée d'Alofisel n'a pas été établie.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Les données relatives à l'utilisation de darvadstrocel dans la population âgée sont limitées, cependant,

étant donné la nature cellulaire du darvadstrocel et sa voie d'administration locale, le profil bénéfice-risque du darvadstrocel chez les patients âgés ne devrait pas différer de celui observé chez les patients non âgés. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients âgés.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée relative à l'utilisation de darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'est disponible. Cependant, étant donné la nature cellulaire du darvadstrocel et sa voie d'administration locale, le profil bénéfice-risque du darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ne devrait pas différer de celui observé chez les patients non insuffisants hépatiques. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée relative à l'utilisation de darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'est disponible. Cependant, étant donné la nature cellulaire du darvadstrocel et sa voie d'administration locale, le profil bénéfice-risque du darvadstrocel chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne devrait pas différer de celui observé chez les patients non insuffisants rénaux. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du darvadstrocel chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Utilisation périlésionnelle.

Pour injection dans les parois des trajets fistuleux dans un environnement chirurgical sous anesthésie (générale ou loco-régionale (voir rubrique 4.4)), comme décrit ci-dessous.

Conformément à la prise en charge standard des fistules périanales complexes, la caractérisation des fistules des patients est nécessaire avant le traitement. Il est recommandé d'effectuer une chirurgie préparatoire au moins 2 à 3 semaines avant le jour de l'administration, comprenant une exploration (sous anesthésie) de l'anatomie des fistules (nombre de fistules et orifices existants), de la topographie (étendue et lien avec les sphincters et autres muscles pelviens), des complications associées potentielles (telles que des abcès) et si l'atteinte muqueuse locale est légère ou inactive. Un curetage vigoureux de tous les trajets fistuleux est recommandé, en insistant particulièrement dans les zones des orifices internes, en utilisant une curette métallique. En cas d'abcès, une incision et un drainage sont nécessaires, et des sétons doivent être placés, le cas échéant, conformément aux procédures chirurgicales habituelles. Avant de planifier l'administration d'Alofisel, le chirurgien doit s'assurer qu'aucun abcès n'est présent.

*Immédiatement avant l'administration d'Alofisel, les trajets fistuleux doivent être préparés de la manière suivante :*

- a) Si des sétons sont en place, ils doivent être retirés.
- b) Identifier la localisation des orifices internes. Pour cela, l'injection d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à travers les orifices externes jusqu'à ce que celle-ci ressorte par les orifices internes est recommandée. L'injection de toute autre substance à travers les trajets fistuleux, telles que du peroxyde d'hydrogène, du bleu de méthylène, des solutions iodées ou des solutions de glucose hypertoniques n'est pas autorisée car ces agents compromettent la viabilité des cellules à injecter (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).
- c) Effectuer un curetage vigoureux de tous les trajets fistuleux, en insistant particulièrement dans les zones des orifices internes, à l'aide d'une curette métallique.
- d) Suturer les orifices internes.

*Après la préparation des trajets fistuleux, Alofisel doit être administré en suivant les deux étapes suivantes :*

1. Préparation

- a) L'heure et la date d'expiration d'Alofisel doivent être confirmées de nouveau ; les flacons doivent ensuite être retirés de l'emballage extérieur.
- b) Remettre en suspension les cellules en tapotant délicatement le fond des flacons jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène, en évitant la formation de bulles. Chaque flacon doit être utilisé immédiatement après la remise en suspension afin d'empêcher que les cellules sédimentent à nouveau.
- c) Retirer le capuchon du flacon, retourner doucement le flacon, et aspirer délicatement la totalité du contenu à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille conventionnelle pas plus fine que 22G (voir rubrique 4.4).
- d) Remplacer l'aiguille par une aiguille plus longue et pas plus fine que 22G, afin d'atteindre les sites d'injection prévus. Par exemple, une aiguille pour anesthésie rachidienne d'une longueur d'environ 90 mm est requise.
- e) Répéter tour à tour les étapes (b), (c) et (d) pour chacun des flacons une fois que les cellules d'un flacon ont été injectées.

2. Injection

Il est nécessaire d'utiliser deux des flacons pour les orifices internes et les deux flacons restants doivent être utilisés pour l'injection le long des parois des trajets fistuleux (via les orifices externes). Après introduction de la pointe de l'aiguille dans chaque site d'injection prévu, effectuer une légère aspiration afin d'éviter toute administration intravasculaire.

- a) Injection autour des orifices internes des trajets fistuleux : insérer l'aiguille dans l'anus et poursuivre de la façon suivante :
  - En présence d'un seul orifice interne, injecter le contenu de chacun des deux flacons (l'un après l'autre) sous forme de petits dépôts dans le tissu entourant l'orifice interne unique.
  - En présence de deux orifices internes, injecter le contenu du premier des deux flacons sous forme de petits dépôts dans le tissu entourant un orifice interne. Injecter ensuite le contenu du deuxième flacon en petits dépôts dans le tissu entourant le deuxième orifice interne.
- b) Injection le long des parois des trajets fistuleux : insérer l'aiguille à travers les orifices externes et, depuis la lumière des fistules :
  - En présence d'un seul orifice externe, injecter séparément le contenu de chacun des deux flacons restants, superficiellement, dans les parois des tissus le long des trajets fistuleux, en effectuant de petits dépôts de dispersion de cellules.
  - En présence de deux ou trois orifices externes, injecter le contenu des deux flacons restants en le répartissant de manière égale entre les trajets fistuleux associés.

La procédure d'injection le long des parois des trajets fistuleux doit s'effectuer en s'appuyant sur la connaissance préalable de l'anatomie et de la topologie des trajets fistuleux, telles que déterminées lors de la caractérisation des fistules. Veillez à ne pas injecter les cellules dans la lumière des trajets fistuleux afin d'éviter toute fuite des cellules.

Masser doucement la zone autour des orifices externes pendant 20 à 30 secondes et recouvrir les orifices externes avec un pansement stérile.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au sérum bovin ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Tracabilité

Les exigences de tracabilité des médicaments de thérapie cellulaire doivent s'appliquer. Pour garantir la tracabilité, le nom et le numéro de lot du produit, ainsi que les noms des patients traités, doivent être conservés pendant une période de 30 ans après la date d'expiration du produit.

##### Général

Alofisel peut contenir des traces de gentamicine ou de benzylpénicilline et de streptomycine. Il convient d'en tenir compte chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ces classes d'antibiotiques.

L'anesthésie locale n'est pas recommandée en raison de l'effet inconnu des anesthésiques locaux sur les cellules injectées (voir rubrique 4.2).

L'injection de toute substance autre qu'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (par exemple peroxyde d'hydrogène, bleu de méthylène, solutions iodées ou solutions de glucose hypertoniques) (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.5) à travers les trajets fistuleux n'est pas autorisée avant, pendant, ou après l'injection d'Alofisel car cela peut compromettre la viabilité des cellules et, par conséquent, nuire à l'efficacité du traitement.

Alofisel ne doit pas être administré à l'aide d'une aiguille plus fine que 22G. Les aiguilles de calibre plus fin peuvent causer des perturbations des cellules au cours de l'injection, et cela peut compromettre la viabilité des cellules et, par conséquent, nuire à l'efficacité du traitement.

##### Transmission d'un agent infectieux

Alofisel étant constitué de cellules souches vivantes, il existe un risque de transmission d'agents infectieux, même si le risque est considéré comme étant faible et contrôlé au cours de la fabrication. Par conséquent, les professionnels de santé administrant le darvadstrocel doivent surveiller les patients en vue de détecter d'éventuels signes et symptômes d'infection après le traitement, et, le cas échéant, les traiter en conséquence.

##### Réactions suite à la préparation

La préparation des fistules a été associée à une proctalgie et à une douleur procédurale (voir rubrique 4.8).

##### Don de sang, d'organe, de tissu et de cellules

Les patients traités par Alofisel ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus et de cellules en vue d'une transplantation.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée.

Les études d'interaction *in vitro* ont montré que la viabilité des cellules et la fonction immunomodulatrice d'Alofisel ne sont pas affectées par la présence de concentrations cliniquement appropriées de thérapies conventionnelles pour la maladie de Crohn (infliximab, méthotrexate et azathioprine).

L'injection de toute substance autre qu'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (par exemple peroxyde d'hydrogène, bleu de méthylène, solutions iodées ou solutions de glucose hypertoniques) (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4) à travers les trajets fistuleux et l'utilisation d'une

anesthésie locale ne sont pas recommandées en raison de l'effet inconnu sur les cellules injectées (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de darvadstrocel chez la femme enceinte.

Aucune étude effectuée chez l'animal n'est disponible pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Darvadstrocel n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

##### Allaitement

On ne sait pas si le darvadstrocel est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Alofisel en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Darvadstrocel n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Sur la base des données d'essais cliniques et post-AMM, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : abcès anal, proctalgie et fistule anale, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étant l'abcès anal et la fistule anale.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste des effets indésirables suivante est fondée sur l'expérience acquise dans les essais cliniques et en post-AMM et est présentée par classe de systèmes d'organes. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie à partir de l'expérience dans les essais cliniques selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Abcès anal*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Proctalgie*· †
	Fréquent	Fistule anale*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Douleur procédurale†

\*Également observé dans l'expérience post-AMM

†Réactions à la préparation pouvant survenir jusqu'à sept jours après la préparation des fistules pour l'administration du traitement.

### Description de certaines réactions indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans l'essai clinique pivot multicentrique ADMIRE-CD.

#### *Abcès anal*

Jusqu'à la semaine 52 après le traitement, 20 (19,4 %) patients du groupe Alofisel et 14 (13,7 %) patients du groupe témoin ont respectivement développé 21 et 19 abcès anaux. Parmi ces événements indésirables, les 4 abcès anaux du groupe Alofisel et les 5 événements du groupe témoin (3,9 % des patients dans les deux groupes) étaient d'intensité sévère. Des cas d'abcès anal lié au traitement ont été rapportés respectivement chez 8 (7,8 %) et 9 (8,8 %) patients des groupes Alofisel et témoin. Jusqu'à la semaine 104, 15 (14,6 %) et 8 (7,8 %) patients ont développé 15 et 9 abcès anaux graves dans le groupe Alofisel et le groupe témoin, respectivement.

#### *Proctalgie*

Jusqu'à la semaine 52 après le traitement, 15 (14,6 %) patients du groupe Alofisel et 12 (11,8 %) patients du groupe témoin ont respectivement développé 20 et 17 proctalgies, aucune n'était grave dans l'un ou l'autre des deux groupes jusqu'à la semaine 104. Des cas de proctalgie liée au traitement ont été rapportés respectivement chez 5 (4,9 %) et 8 (7,8 %) patients des groupes Alofisel et témoin. Dans le groupe Alofisel aucun patient n'a présenté de proctalgie d'intensité sévère, et dans le groupe témoin 3,9 % des patients ont présenté 4 proctalgies.

#### *Fistule anale*

Jusqu'à la semaine 52 après le traitement, 11 (10,7 %) patients du groupe Alofisel et 8 (7,8 %) patients du groupe témoin ont développé respectivement 12 et 8 fistules anales, aucune n'était d'intensité sévère. Des cas de fistule anale liée au traitement ont été rapportés respectivement chez 3 (2,9 %) et 3 (2,9 %) patients des groupes Alofisel et témoin. Jusqu'à la semaine 104, 5 (4,9 %) patients du groupe Alofisel et un seul (< 1,0 %) patient du groupe témoin ont respectivement développé 5 et 1 fistules anales graves.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration –[voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage d'Alofisel.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX08.

#### Mécanisme d'action

Le darvadstrocel contient des cellules souches adipeuses amplifiées (eASC) qui montrent des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires au niveau des sites inflammatoires.

Les fistules anales se présentent généralement sous la forme de fissures pénétrant la lumière de l'intestin et la surface cutanée périanale. Elles sont caractérisées par une inflammation locale qui est exacerbée par des infections bactériennes et une contamination fécale. Dans la zone inflammatoire, il y a une infiltration des lymphocytes activés et une libération locale des cytokines inflammatoires.

Les cytokines inflammatoires, en particulier l'IFN- $\gamma$  libéré par les cellules immunitaires activées (c'est-à-dire, les lymphocytes), activent les eASC. Une fois activées, les eASC altèrent la prolifération des lymphocytes activés et réduisent la libération des cytokines pro-inflammatoires. Cette activité immunorégulatrice réduit l'inflammation, ce qui peut permettre aux tissus entourant le trajet fistulaire de cicatriser.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude ADMIRE-CD, 63/103 de patients traités par eASC ont fait l'objet d'une analyse pour déterminer la présence d'anticorps spécifiques du donneur (donor-specific antibodies, DSA) à l'inclusion et à la semaine 12. A la semaine 12, 23/63 (36 %) patients présentaient une production d'anticorps anti-donneur. Parmi les patients qui présentaient des DSA à la semaine 12, 7/23 (30 %) avaient éliminé les DSA à la semaine 52. Aucune génération *de novo* de DSA n'a été observée entre la semaine 12 et la semaine 52. Jusqu'à la semaine 52, aucune association entre la présence de DSA et la tolérance ou l'efficacité n'a été observée dans le sous-groupe testé.

#### Efficacité clinique

L'efficacité d'Alofisel a été évaluée dans l'étude ADMIRE-CD. Il s'agissait d'un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupe parallèle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Alofisel pour le traitement des fistules périanales complexes chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Au total, 212 patients ont été randomisés selon une répartition équilibrée entre chaque groupe, ratio de 1/1, et 205 patients ont reçu une injection locale de darvadstrocel,  $120 \times 10^6$  cellules, ou de placebo. Les patients avaient subi un drainage de fistules périanales complexes et obtenu une réponse inadéquate à au moins un des traitements suivants : antibiotiques, immunosuppresseurs ou anti-TNF. L'utilisation concomitante de doses stables d'immunosuppresseurs (18 % des patients) ou d'anti-TNF (33 %), ou des deux (28 %) était autorisée pendant l'étude.

Le critère de jugement principal était la rémission combinée à la semaine 24 après le traitement à l'étude, définie comme étant une fermeture clinique de l'ensemble des fistules traitées (absence d'écoulement malgré une pression digitale douce) et l'absence d'abcès (> 2 cm) confirmée par une IRM centralisée en aveugle. Les critères de jugement secondaires clés étaient définis comme étant une rémission clinique (fermeture clinique de l'ensemble des fistules traitées) et une réponse (fermeture clinique d'au moins 50 % de l'ensemble des fistules traitées) à la semaine 24. De plus, un suivi à long terme a été effectué jusqu'à la semaine 52.



	Groupe Alofisel (Alofisel + traitement standard*) N = 103	Groupe témoin (Placebo + traitement standard*) N = 102	Valeur P
Rémission combinée à la semaine 24 (% des patients)	52	35	0,019
Rémission combinée à la semaine 52 (% des patients)	56	38	0,009

\* Incluant le drainage d'abcès, le placement/retrait de séttons, le curetage, la suture des orifices internes et les traitements médicaux

Les résultats des critères de jugement secondaires clés montrent que la proportion de patients présentant une rémission clinique à la semaine 24 était de 55 % dans le groupe Alofisel et de 42 % dans le groupe témoin ( $p = 0,052$ ) et les chiffres correspondants pour la réponse clinique étaient de 69 % et 55 % ( $p = 0,039$ ).

La proportion de patients présentant une rémission clinique à la semaine 52 était de 59 % dans le groupe Alofisel et de 41 % dans le groupe témoin ( $p = 0,012$ ) et les chiffres correspondants pour la réponse clinique étaient de 66 % et 55 % ( $p = 0,114$ ). Chez un nombre limité de patients suivis jusqu'à la semaine 104, le taux de rémission clinique à la semaine 104 était de 56 % dans le groupe Alofisel et de 40 % dans le groupe témoin.

Dans le groupe Alofisel, 2,9 % (3/103) des patients ont présenté une rémission combinée à la semaine 24 et ont développé un abcès anal/une fistule anale entre la semaine 24 et la semaine 52, tandis que 9,7 % (10/103) des patients n'ont pas présenté de rémission combinée à la semaine 24 et ont développé par la suite un abcès anal/une fistule anale entre la semaine 24 et la semaine 52.

Dans le groupe témoin, 4,9 % (5/102) des patients ont présenté une rémission combinée à la semaine 24 et ont développé un abcès anal/une fistule anale entre la semaine 24 et la semaine 52, tandis que 2,9 % (3/102) des patients n'ont pas présenté de rémission combinée à la semaine 24 et ont développé un abcès anal/une fistule anale entre la semaine 24 et la semaine 52.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Alofisel dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des fistules anales (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La nature et l'utilisation clinique prévues du darvadstrocel sont telles que les études conventionnelles de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) ne s'appliquent pas.

Des études de biodistribution dans des modèles précliniques ont été menées en ayant pour objectif d'évaluer la persistance des eASC au site d'injection et leur potentiel de migration dans d'autres tissus ou autres systèmes d'organes. Après une injection périanale et intrarectale d'eASC humaines chez des rats athymiques, les cellules étaient présentes dans le rectum et le jéjunum au site d'injection pendant au moins 14 jours et étaient indétectables après 3 mois. Les eASC n'étaient plus présentes dans aucun des tissus analysés après 3 mois ou 6 mois.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de la toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas été effectuées pour le darvadstrocel car les études précliniques de la biodistribution n'indiquaient aucune migration

ou intégration des eASC dans les organes de la reproduction suite à l'administration des eASC par différentes voies.

L'effet de l'amplification *ex vivo* sur la stabilité génétique des cellules a été évalué *in vitro* sans indiquer de potentiel cancérogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Milieu de culture de Eagle modifié par Dulbecco (contenant des acides aminés, des vitamines, des sels et des glucides).  
Albumine humaine.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

72 heures.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver entre 15 °C et 25 °C.

Conserver le produit dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière et de l'humidité, et à l'intérieur de la boîte d'expédition jusqu'à son administration, afin de maintenir la température requise.

Conserver le récipient à l'abri de sources de chaleur et de lumière directe.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Ne pas irradier ou stériliser d'une autre manière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe**

Flacon en verre de type I. Chaque flacon contient 6 ml de dispersion d'eASC et est fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule amovible. Les flacons sont placés à l'intérieur d'une boîte en carton.

Présentation : 4 flacons.

1 dose est constituée de 4 flacons de 6 ml (24 ml au total).

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Préparation avant l'administration

Alofisel ne doit pas être filtré, ou administré à l'aide d'une aiguille plus fine que 22G (voir rubrique 4.4).

Immédiatement avant utilisation, Alofisel doit être remis en suspension en tapotant délicatement le

fond du flacon jusqu'à obtention d'une dispersion homogène, en évitant la formation de bulles. Pour plus d'informations sur l'utilisation d'Alofisel voir rubrique 4.2.

#### Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et matériel ayant été en contact avec Alofisel (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément à la réglementation locale relative à la manipulation de matériel d'origine humaine.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1261/001

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 mars 2018  
Date du dernier renouvellement : 10 janvier 2023

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Takeda Ireland Ltd.  
Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Takeda Ireland Ltd.  
Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Alofisel dans chaque État membre, le titulaire doit s'entendre sur le contenu et le format du programme éducatif, notamment les moyens de communication, les modes de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente. Le but du programme pédagogique est de fournir des informations sur la façon d'administrer correctement le produit afin de minimiser le risque d'erreurs médicales et de sensibiliser davantage sur le potentiel de transmission d'agents infectieux.

Le MAH doit veiller à ce que, dans chaque État membre où Alofisel est commercialisé, tous les professionnels de santé censés prescrire et utiliser Alofisel aient accès à l'outil pédagogique qui leur est destiné.

- **Le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé doit contenir :**
  - Résumé des caractéristiques du produit
  - Guide à l'attention des pharmaciens contenant des instructions sur la réception et la conservation appropriées d'Alofisel
  - Guide sous forme de vidéo destiné aux chirurgiens et autres professionnels de santé impliqués dans la préparation et l'administration d'Alofisel
  - Guide pour les chirurgiens et autres professionnels de santé décrivant la méthode d'administration
  - Guide destiné aux professionnels de santé fournissant des informations sur le potentiel d'infection microbienne et des conseils sur les étapes à suivre au cas où une culture positive serait identifiée.
- Ces informations doivent contenir les éléments clés suivants :
  - Informations pertinentes sur le risque d'erreurs médicamenteuses et le potentiel de transmission d'agents infectieux et détails sur la façon de les réduire au minimum, notamment des instructions relatives à la réception, la conservation et l'administration (c'est-à-dire, étapes de préparation des fistules, préparation et injection).
  - Instructions sur la manière de gérer les erreurs médicamenteuses et la transmission des agents infectieux.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin de suivre l'efficacité d'Alofisel, le MAH doit soumettre les résultats de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, Cx601-0303 visant à évaluer une administration unique du Cx601 dans le traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints d'une maladie de Crohn	Rapport final adressé à l'EMA : Q1/ Q2 2024

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ALOFISEL 5 x 10<sup>6</sup> cellules/ml, dispersion injectable.  
Darvadstrocel.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 30 x 10<sup>6</sup> dans 6 ml de dispersion.  
Ce produit contient des cellules d'origine humaine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : Milieu de culture de Eagle modifié par Dulbecco et de l'albumine humaine.  
Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Dispersion injectable.  
1 dose est constituée de 4 flacons de 6 ml (24 ml au total)  
30 x 10<sup>6</sup> cellules/6 ml  
4 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Utilisation périlésionnelle.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver entre 15 °C et 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le produit dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière et de l'humidité, et à l'intérieur de la boîte d'expédition jusqu'à son administration, afin de maintenir la température requise.

Ne pas irradier ou stériliser d'une autre manière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Ce médicament contient des cellules humaines. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation relative à la manipulation de matériel d'origine humaine.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1261/001

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON EN VERRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ALOFISEL 5 x 10<sup>6</sup> cellules/ml, injection.  
Darvadstrocel.  
Utilisation périlésionnelle.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 x 10<sup>6</sup> cellules/6 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **Alofisel 5 x 10<sup>6</sup> cellules/ml, dispersion injectable** darvadstrocel

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre chirurgien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre chirurgien ou votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Alofisel et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Alofisel
3. Comment Alofisel est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Alofisel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1 Qu'est-ce qu'Alofisel et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active d'Alofisel est le darvadstrocel qui se compose de cellules souches prélevées à partir du tissu graisseux d'un donneur adulte en bonne santé (dénommées cellules souches allogéniques) qui sont ensuite cultivées dans un laboratoire. Les cellules souches adultes constituent un type particulier de cellules que l'on retrouve dans plusieurs tissus adultes, leur rôle principal consiste à réparer le tissu dans lequel elles se situent.

Alofisel est un médicament utilisé pour le traitement de fistules périanales complexes chez des patients adultes atteints de la maladie de Crohn (une maladie qui provoque une inflammation des intestins) lorsque les autres symptômes de la maladie sont contrôlés ou d'intensité légère. Les fistules périanales sont des canaux anormaux qui relient des parties de l'intestin inférieur (rectum et anus) et la peau près de l'anus, de sorte qu'un ou plusieurs orifices apparaissent près de l'anus. Les fistules périanales sont dites complexes lorsqu'elles comportent plusieurs canaux et orifices, lorsqu'elles pénètrent profondément à l'intérieur de votre corps ou lorsqu'elles sont associées à d'autres complications, telles que des collections de pus (liquide infecté, également appelées abcès). Les fistules périanales peuvent provoquer douleur, irritation et écoulements de pus à travers les orifices au niveau de la peau.

Alofisel est utilisé lorsque les fistules n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un précédent traitement. Lorsqu'Alofisel est injecté à proximité des fistules périanales, il réduit l'inflammation, en augmentant la probabilité de cicatrisation des fistules.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Alofisel**

##### **Vous ne devez jamais recevoir Alofisel**

- si vous êtes allergique au darvadstrocel, au sérum bovin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou chirurgien avant de recevoir Alofisel.

Alofisel peut contenir des traces de gentamicine ou de benzylpénicilline et de streptomycine (antibiotiques). Il faut en tenir compte si vous êtes allergique à ces antibiotiques, car ils sont utilisés dans le processus de fabrication de ce médicament.

Alofisel est un traitement à base de cellules vivantes et, par conséquent, le produit final ne peut pas être stérilisé. Le produit est contrôlé à différents stades au cours de sa fabrication afin de garantir qu'il ne contient pas d'agents infectieux. Le contrôle final ayant lieu juste avant l'envoi d'Alofisel à l'hôpital, les résultats de ce dernier contrôle ne sont pas connus lorsqu'il vous est administré. Dans le cas peu probable où les résultats mettraient en évidence une infection, l'équipe soignante sera tenue informée et vous dira si vous avez besoin de faire des analyses biologiques ou de recevoir un traitement pour l'infection. Si après la procédure vous êtes malade ou avez de la fièvre, veuillez informer votre médecin dès que possible.

L'administration d'Alofisel nécessite la préparation préalable de vos fistules. Il est possible que vous ressentiez une douleur au rectum ou à l'anus, et que la douleur revienne après la préparation des fistules.

Après avoir reçu Alofisel, vous ne pouvez pas donner de sang, d'organes, de tissus et de cellules en vue d'une transplantation.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin/chirurgien avant de recevoir ce médicament. Le traitement par Alofisel n'est pas recommandé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Alofisel.

L'effet d'Alofisel chez les femmes qui allaitent n'est pas connu, et il pourrait nuire à l'enfant allaité. Votre médecin vous aidera à déterminer s'il est préférable d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Alofisel compte tenu des bénéfices de l'allaitement pour le bébé et des bénéfices du traitement par Alofisel pour la mère.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable qu'Alofisel affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des outils ou des machines.

## **3. Comment Alofisel est-il administré**

Alofisel doit toujours être administré par un professionnel de santé.

Vous avez peut-être eu une consultation initiale avec le chirurgien 2 à 3 semaines avant l'administration d'Alofisel. Les informations suivantes concernent le jour où Alofisel est administré.

Alofisel est injecté par un chirurgien dans les tissus du trajet fistuleux.

La dose recommandée est de 4 flacons de 6 ml ( $120 \times 10^6$  cellules).

Avant le traitement par Alofisel, vous recevrez un anesthésique.

Lorsque vous serez anesthésié(e) (anesthésie générale ou loco-régionale), le chirurgien :

- préparera les fistules avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) et retirera tous les tissus cicatriciels.
- suturera les orifices internes des fistules.
- injectera Alofisel. La moitié de la dose sera injectée dans le tissu situé autour des orifices internes des fistules, et l'autre moitié de la dose dans les parois des tissus le long des fistules.
- massera délicatement pendant 20 à 30 secondes la zone autour de l'orifice de la fistule au niveau de la peau située près de votre anus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou chirurgien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables du traitement par Alofisel sont liés au processus de préparation de vos fistules. Généralement, ces effets indésirables sont assez légers et disparaissent dans les jours qui suivent la procédure de préparation des fistules. Ces effets indésirables peuvent survenir jusqu'à sept jours après la procédure.

**Effets indésirables fréquents** (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- abcès anal
- fistule anale
- proctalgie (douleur dans le rectum ou l'anus)
- douleur procédurale (douleur après la préparation des fistules)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou chirurgien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Alofisel**

Les informations ci-dessous s'adressent exclusivement aux médecins.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

À conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conservez le médicament dans la boîte en carton pour le protéger de la lumière et de l'humidité, et à l'intérieur de la boîte d'expédition jusqu'à son administration, afin de maintenir la température requise.

Alofisel ne doit pas être irradié ou stérilisé d'une autre manière.



## **6. Contenu de l'emballage et autres informations Ce que contient Alofisel**

- La substance active est le darvadstrocel qui se compose de cellules souches humaines obtenues à partir de tissu graisseux d'un donneur adulte en bonne santé, qui sont ensuite cultivées (amplifiées) dans le laboratoire et fournies à une concentration de  $5 \times 10^6$  cellules par millilitre dans des flacons dont chacun contient 6 millilitres, c'est-à-dire,  $30 \times 10^6$  cellules par flacon.
- Deux excipients sont utilisés pour la conservation des cellules : le premier est un liquide appelé milieu de culture de Eagle modifié par Dulbecco qui contient des nutriments pour les cellules (acides aminés, vitamines, sels et glucides), et le deuxième est de l'albumine humaine, qui est une protéine naturelle, présente dans le corps humain.

### **Comment se présente Alofisel et contenu de l'emballage extérieur**

Alofisel est une dispersion injectable. Pendant l'expédition, les cellules peuvent se déposer au fond des flacons pour former un sédiment qui devra être remis en suspension. Après la remise en suspension des cellules, (en tapotant délicatement manuellement), Alofisel est une dispersion homogène, blanche à jaunâtre.

Alofisel est fourni pour un patient à titre individuel. Une dose individuelle d'Alofisel se compose de 4 flacons en verre, contenant chacun 6 millilitres d'Alofisel, conditionnés dans une boîte en carton.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Takeda Ireland Ltd.  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57  
Irlande

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Traçabilité

Les exigences de traçabilité des médicaments à base de cellules doivent s'appliquer. Pour garantir la traçabilité, le nom et le numéro de lot du produit, ainsi que les noms des patients traités, doivent être conservés pendant une période de 30 ans après la date d'expiration du produit.

## Préparation avant l'administration

Alofisel ne doit pas être filtré, ou administré à l'aide d'une aiguille plus fine que 22G. Immédiatement avant utilisation, Alofisel doit être remis en suspension en tapotant délicatement le fond du flacon jusqu'à obtention d'une dispersion homogène, en évitant la formation de bulles.

## Administration

*Immédiatement avant l'administration d'Alofisel, les trajets fistuleux doivent être préparés de la manière suivante :*

- a) Si des sétons sont en place, ils doivent être retirés.
- b) Identifier la localisation des orifices internes. Pour cela, l'injection d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à travers les orifices externes jusqu'à ce que celle-ci ressorte par les orifices internes est recommandée. L'injection de toute autre substance à travers les trajets fistuleux, telles que du peroxyde d'hydrogène, du bleu de méthylène, des solutions iodées ou des solutions de glucose hypertoniques n'est pas autorisée car ces agents compromettent la viabilité des cellules à injecter (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).
- c) Effectuer un curetage vigoureux de tous les trajets fistuleux, en insistant particulièrement dans les zones des orifices internes, à l'aide d'une curette métallique.
- d) Suturer les orifices internes.

*Après la préparation des trajets fistuleux, Alofisel doit être administré en suivant les deux étapes suivantes :*

1. Préparation
  - a) L'heure et la date d'expiration d'Alofisel doivent être confirmées de nouveau ; les flacons doivent ensuite être retirés de l'emballage extérieur.
  - b) Remettre en suspension les cellules en tapotant délicatement le fond des flacons jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène, en évitant la formation de bulles. Chaque flacon doit être utilisé immédiatement après la remise en suspension afin d'empêcher que les cellules sédimentent à nouveau.
  - c) Retirer le capuchon du flacon, retourner doucement le flacon, et aspirer délicatement la totalité du contenu à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille conventionnelle pas plus fine que 22G (voir rubrique 4.4).
  - d) Remplacer l'aiguille par une aiguille plus longue et pas plus fine que 22G, afin d'atteindre les sites d'injection prévus. Par exemple, une aiguille pour anesthésie rachidienne d'une longueur d'environ 90 mm est requise.
  - e) Répéter tour à tour les étapes (b), (c) et (d) pour chacun des flacons une fois que les cellules d'un flacon ont été injectées.

2. Injection

Il est nécessaire d'utiliser deux des flacons pour les orifices internes et les deux flacons restants doivent être utilisés pour l'injection le long des parois des trajets fistuleux (via les orifices externes). Après introduction de la pointe de l'aiguille dans chaque site d'injection prévu, effectuer une légère aspiration afin d'éviter toute administration intravasculaire.

- a) Injection autour des orifices internes des trajets fistuleux : insérer l'aiguille dans l'anus et poursuivre de la façon suivante :
  - En présence d'un seul orifice interne, injecter le contenu de chacun des deux flacons (l'un après l'autre) sous forme de petits dépôts dans le tissu entourant l'orifice interne unique.
  - En présence de deux orifices internes, injecter le contenu du premier des deux flacons sous forme de petits dépôts dans le tissu entourant un orifice interne. Injecter ensuite le contenu du deuxième flacon en petits dépôts dans le tissu entourant le deuxième orifice interne.

- b) Injection le long des parois des trajets fistuleux : insérer l'aiguille à travers les orifices externes et, depuis la lumière des fistules :
- En présence d'un seul orifice externe, injecter séparément le contenu de chacun des deux flacons restants, superficiellement, dans les parois des tissus le long des trajets fistuleux, en effectuant de petits dépôts de dispersion de cellules.
  - En présence de deux ou trois orifices externes, injecter le contenu des deux flacons restants en le répartissant de manière égale entre les trajets fistuleux associés.

La procédure d'injection le long des parois des trajets fistuleux doit s'effectuer en s'appuyant sur la connaissance préalable de l'anatomie et de la topologie des trajets fistuleux, telles que déterminées lors de la caractérisation des fistules. Veuillez à ne pas injecter les cellules dans la lumière des trajets fistuleux afin d'éviter toute fuite des cellules.

Masser doucement la zone autour des orifices externes pendant 20 à 30 secondes et recouvrir les orifices externes avec un pansement stérile.

#### Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et matériel ayant été en contact avec Alofisel (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux conformément à la réglementation locale relative à la manipulation de matériel d'origine humaine.