

GEBRAUCHS- UND FACHINFORMATION

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMESANAR

Allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG NACH WIRKSTOFFEN UND DEN SONSTIGEN BESTANDTEILEN

Eine 1 mL Fertigspritze gefüllt mit 0,5 mL Zelldispersion (= 5×10^6 allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert; d.h. 1×10^7 Zellen/mL) in Applikationslösung, flüssig (49,5 Vol% Ringerlaktat, 2,5% Humanes Serum Albumin, 0,4% Glukose)

3 DARREICHUNGSFORM

Zelldispersion zur einmaligen topischen Applikation.

Die Dispersion hat ein leicht trübes, milchig bis gelbliches Aussehen.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 ANWENDUNGSGEBIETE

Allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert, werden zur lokalen Therapie der chronisch venösen Ulzera auf Basis einer bestehenden chronisch venösen Insuffizienz (CVI) angewendet. Voraussetzung ist, dass bei den Patienten bereits Standardtherapieverfahren gemäß Leitlinien erfolgt sind einschließlich operativer/endovenöser Sanierung der Grunderkrankung.

4.2 EMPFOHLENE DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert, müssen von einem Facharzt verabreicht werden mit Schwerpunkt und/oder Zusatzbezeichnung Angiologie und/oder Chirurgie und/oder Phlebologie und/oder Dermatologie. In jedem Fall hat der anwendende Arzt über ausreichende Erfahrung in der Behandlung der chronisch venösen Ulzera und der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) zu verfügen einschließlich chirurgischer Debridementtechniken. Dabei ist die obere Größe des zu behandelnden Ulcus auf maximal 100 cm^2 beschränkt

Dosierung

Es werden einmalig 1×10^6 allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert, (entsprechend 0,1 mL Zelldispersion) pro cm^2 Wundfläche aufgetragen.

Art der Anwendung

Der Auftrag erfolgt im Rahmen einer rein chirurgischen Debridementbehandlung der Wunde und Stillung eventuell dabei auftretender Blutungen. Die Dispersion wird tropfenweise auf die Wundfläche aufgetragen. Nach der Behandlung mit AMESANAR muss die Wunde für mindestens 12 Stunden und maximal 3 Tage mit 3M™ Tegaderm™ Film Transparentverband

oder einem vergleichbaren Produkt versorgt werden. Die nachfolgende Versorgung erfolgt nach Standard und gemäß aktueller Leitlinien für chronisch venöse Ulzera. Die Anwendung von AMESANAR ist als einmalige Gabe vorgesehen.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder

Es liegen keine Erfahrungen mit dieser Altersgruppe vor.

Patienten im Alter zwischen 18 und 35 Jahren und über 85 Jahren

Es liegen keine Erfahrungen mit diesen Altersgruppen vor.

Patienten mit Diabetes mellitus

Es liegen keine Studienergebnisse in Patienten mit Diabetes mellitus vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht.

Patienten mit kardiovaskulärer Insuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.

Patienten mit geschwächtem Immunsystem

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.

Patienten mit peripherer arterieller Gefäßerkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.

Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.

Patienten mit in tiefe Gewebeschichten eindringende Ulzera

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AMESANAR wurde bei dieser Patientengruppe nicht untersucht.

Patienten mit Ulzera $<1,5 \text{ cm}^2$ und $>41,6 \text{ cm}^2$

Es liegen derzeit keine klinischen Daten zu AMESANAR bei dieser Patientengruppe vor.

Weitere Informationsquellen

Scannen Sie den QR-Code mit einem mobilen Endgerät, um weitere Informationen zur Anwendung von AMESANAR zu bekommen („Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken beim Umgang mit AMESANAR“).



www.rheacell.com/products

4.3 GEGENANZEIGEN

Allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert, dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von AMESANAR sowie gegen Rinderserum,
- Patienten mit Wundinfektion des Ulcus, welche eine systemische Antibiose nötig macht.
- bestehenden Kontraindikationen gegen chirurgische Wunddebridementverfahren
- Überempfindlichkeit gegen 3M™ Tegaderm™ Film Transparentverband

4.4 BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

- AMESANAR darf nur von Fachärzten mit Qualifikation im Bereich Dermatologie oder Chirurgie oder einem Arzt mit der Schwerpunktbezeichnung Angiologie oder mit der Zusatzbezeichnung Phlebologie angewendet werden.
- AMESANAR darf nur von ausgebildetem und qualifiziertem Personal angewendet werden, das die Gebrauchsinformation sorgfältig gelesen hat.
- Der Inhalt einer Spritze ist für die einmalige Verwendung bei nur einem Patienten vorgesehen.
- Die Zelldispersion ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nach Invertieren soll eine homogen trübe, milchig bis leicht gelbliche Zelldispersion vorliegen. Es dürfen keine Aggregate sichtbar sein.
- AMESANAR darf nicht nach dem auf der Verpackung genannten Ablaufdatum verwendet werden.

4.5 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND ODER ANDEREN MITTELN

Es wurden keine Studien über Wechselwirkungen durchgeführt. Die Ergebnisse zu AMESANAR beruhen auf der Anwendung im Rahmen rein chirurgischer Debridementverfahren.

4.6 VERWENDUNG WÄHREND SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Zur Anwendung von AMESANAR während Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor. AMESANAR ist daher nicht für schwangere oder stillende Frauen empfohlen.

4.7 AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DAS BEDIENEN VON MASCHINEN

AMESANAR hat keinen Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 ERWARTETE NEBENWIRKUNGEN/UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

Zur Behandlung mit AMESANAR liegen begrenzte klinische Daten aus Studien ohne Kontrollgruppen vor. Die Sicherheit kann noch nicht abschließend bewertet werden, da Daten aus randomisierten und kontrollierten Studien fehlen. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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

Daten zur Sicherheit des Arzneimittels:

Gegenwärtig liegen Daten für 31 Patienten mit chronisch venösem Ulkus vor, wobei 3 mögliche Verdachtsfälle in 3 Patienten auftraten.

Tabelle 1: Nebenwirkungen gemeldet in klinischen Studien

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erhöhte Wundsekretion	Nicht abschätzbar
	Hautrötung	Nicht abschätzbar
	Schmerz am Ulkus	Nicht abschätzbar

Verdachtsfälle waren ein milder Fall von erhöhter Wundsekretion (kodierte Hautulkus), ein moderater Fall von Hautrötung und ein moderater Fall von Schmerz am Ulkus. Alle möglichen Verdachtsfälle wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.

Theoretische Risiken basierend auf Produktcharakteristika sind Hautirritationen, hypertrophe Narben- und Keloidbildung oder allergische Reaktionen.

Mögliche Nebenwirkungen der Behandlung (chirurgisches Debridement) sind Hautirritationen, Blutungen, Verletzung gesunden Gewebes einschließlich Gefäßen und Nerven, Schmerzen, bakterielle Infektionen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Genehmigung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 3116 oder +49 6103 77 3117, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, E-Mail: pharmakovigilanz2@pei.de anzuzeigen. Es wird außerdem darum gebeten, mögliche Verdachtsfälle dem Genehmigungsinhaber, RHEACELL GmbH & Co. KG, Im Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg, Telefon: +49 6221 71833-230, Website: www.rheacell.com, E-Mail: stufenplanbeauftragter@RHEACELL.com zu melden.

Patienten sind darüber zu informieren, dass sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden sollen, wenn sie Nebenwirkungen bemerken. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation und Fachinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt dem Paul-Ehrlich-Institut anzeigen.

Indem Patienten Nebenwirkungen melden, können sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 ÜBERDOSIERUNG

Überdosierungen wurden bisher nicht beobachtet und erscheinen unwahrscheinlich. Nebenwirkungen aufgrund von Überdosierung werden nicht erwartet.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe, ATC-Code:

Ein ATC-Code wurde für dieses Produkt bisher nicht vergeben.

Wirkungsmechanismus, pharmakodynamische Wirkungen

Mesenchymale Stromazellen sind multipotente Vorläuferzellen verschiedener Zelltypen, die sich unter anderem in Osteoblasten, Chondrozyten, Myozyten und Adipozyten differenzieren können.

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die Applikation mesenchymaler ABC-Transporter ABCB5-positiver Stromazellen (ABCB5+), aus menschlichem Hautgewebe isoliert, den Wundschluss bei akutem und chronischem Wundgeschehen begünstigen.

Geweberegeneration und Wundheilung werden einerseits durch ABCB5+ induzierte Angiogenese und Neovaskularisation und andererseits durch die verstärkte Produktion anti-inflammatorischer Zytokine begünstigt.

ABCB5+ aktiviert Makrophagen zur Expression anti-inflammatorischer und pro-angiogenetischer Zytokine, während in chronischen Wunden typischerweise nur pro-inflammatorische Makrophagen aktiv sind, was langfristig zur Ulzeration führt. Der anti-inflammatorische Effekt von ABCB5+ wird unter anderem durch IL-1RA, einem wichtigen Interleukin, vermittelt, das für die anti-inflammatorische Inhibierung von TNF- α in Makrophagen verantwortlich ist. ABCB5+ induziert die Sekretion von IL-1RA.

Klinische Wirksamkeit

Die klinischen Daten zu AMESANAR beziehen sich auf eine einarmige, nicht-randomisierte klinische Studie der Phase I/IIa bei Patienten mit chronisch venösen Ulcera der Größen ab 1,5 cm² und bis zu 41,6 cm² und auf die Anwendung von AMESANAR im Rahmen rein chirurgischer Debridementverfahren.

Zum Datenbankschluß der finalen Analyse (29 Juli 2020) liegen Daten für 31 Patienten mit CVU vor, die innerhalb der ersten klinischen Studie (allo-APZ2-CVU-II-01) in dieser Indikation behandelt wurden. Die abgeschlossene Phase I/IIa Studie arbeitete mit einem offenen, einarmigen, multizentrischen, nicht-randomisierten Design. Chronische CVUs wurden zweimal im Abstand von 6 Wochen gereinigt (chirurgisches Debridement) und nach Stopp eventuell resultierender Blutungen mit 1×10^6 ABCB5+ Zellen/cm² Wundfläche betroffen. Zweiundzwanzig der Patienten wurden zweimal und 9 Patienten einmal behandelt. Patienten wurden bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Die Verringerung der Wundfläche stellt die primäre Zielvariable zur Wirksamkeit dar. Innerhalb von 12 Wochen nach Erstbehandlung wurde eine mittlere (\pm Standardabweichung)

Wundflächenreduktion von 42,74% ($\pm 77,12\%$) beobachtet mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 14,45% bis 71,03. Die mediane Reduktion nach 12 Wochen betrug 75,60% (Bereich: -278,9% bis 100,0%).

Innerhalb von 12 Wochen nach der ersten Gabe des Prüfpräparats hatten 21 Patienten (70% von 30 Patienten) eine Wundflächenreduktion von mindestens 30% erreicht. Bei diesen Respondern wurde eine mittlere (\pm Standardabweichung) Reduktion an Woche 12 von 82,06% ($\pm 17,39\%$; 95% KI: 74,14% to 89,97%) beobachtet. Der Median lag an Woche 12 bei 86,60% (Bereich: 35,6% bis 100,0%). Im Median erreichten die Responder innerhalb von 21 Tagen eine mindestens 30%ige Wundreduktion (95% KI: 12 bis 27 Tage).

5.2 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Absorption

AMESANAR wird topisch auf die betroffene Haut aufgetragen.

Klinische Daten zur Absorption liegen nicht vor; es wurden keine weiteren Studien bezüglich Distribution, Biotransformation und Elimination durchgeführt.

5.3 NICHT-KLINISCHE STUDIEN

Nicht-klinische Studien zur Biodistribution, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, lokalen Verträglichkeit und Tumorigenität zeigen, dass keine besondere Gefährdung von AMESANAR ausgeht. Für diese Studien wurde der subkutane Verabreichungsweg ausgewählt, um ein Extremszenario darzustellen.

Spezielle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt. Biodistributionsstudien nach subkutaner Verabreichung von AMESANAR zeigten, dass allogene ABCB5-positive mesenchymale Stromazellen, aus menschlichem Hautgewebe isoliert, nicht zu Reproduktionsorganen migrierten und eine systemische Exposition nach subkutaner Verabreichung nicht beobachtet werden konnte. Somit ist sowohl eine Migration zu Reproduktionsorganen als auch eine systemische Exposition bei topischer Applikation nicht zu erwarten.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt

AMESANAR enthält keine pharmazeutisch wirksame Komponente, die ein Risiko für die Umwelt darstellt. Daher wird angenommen, dass AMESANAR kein Risiko für die Umwelt darstellt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

AMESANAR enthält Applikationslösung, flüssig (49,5 Vol% Ringerlaktat, 2,5% Humanes Serum Albumin, 0,4% Glukose).

6.2 INKOMPATIBILITÄTEN

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

6.3 ANGABEN ZUR HALTBARKEIT

Das Arzneimittel sollte umgehend verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, dürfen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs 8 Stunden bei +2°C bis +8°C nicht überschreiten.

6.4 BESONDERE LAGERHINWEISE

Das Produkt sollte bis zur Anwendung möglichst in der Transportbox gelagert werden. Dadurch wird gewährleistet, dass das Produkt ungeöffnet bei +2°C bis +8°C an einem trockenen Ort vor Licht geschützt gelagert wird.

6.5 ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES

Die Primärverpackung besteht aus einer sterilen 1 mL Fertigspritze, gefüllt mit 500 µL AMESANAR.

6.6 HINWEISE FÜR DIE HANDHABUNG UND ENTSORGUNG

AMESANAR ist als potenziell infektiöses Material zu behandeln. Alle Materialien, die in Kontakt mit AMESANAR gekommen sind, sind als biologischer Gefahrstoff zu entsorgen. Die Anwendung darf nur gerichtet erfolgen und muss in der Bundesrepublik Deutschland vorgenommen werden (Arzneimittel nur zur Anwendung gemäß § 4b AMG).

6.7 HERSTELLER

RHEACELL GmbH & Co. KG
Im Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg
Tel.: 0622171833-0
info@amesanar.com

7 INHABER DER GENEHMIGUNG NACH § 4B AMG

RHEACELL GmbH & Co. KG
Im Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg
Tel.: 0622171833-0
info@amesanar.com

8 GENEHMIGUNGSNUMMER

PELA.12060.01.1

9 DATUM DER ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG

27 Sep 2021

10 STAND DER INFORMATION

15 Mai 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig