

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alofisel 5 millioner celler/ml injektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Darvadstrocel er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv (expanded adipose stem cells - eASC).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas indeholder en suspension med 30 millioner celler (eASC) i en 6 ml opløsning, svarende til en koncentration på 5 millioner celler/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Suspensionen af stamceller vil muligvis have sat sig som bundfald i hætteglasset. Efter forsigtig resuspension ses produktet som en hvid til gullig homogen suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alofisel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom, med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Alofisel benyttes kun efter forbehandling af fistlerne, se pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administration

Alofisel må kun administreres af speciallæger erfarne i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke Alofisel er indiceret.

Dosering

En behandling med Alofisel består i 120 millioner stamceller leveret i 4 hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 30 millioner stamceller i en 6 ml suspension. Alt indholdet af de 4 hætteglas skal administreres til behandlingen af op til to interne åbninger og op til tre eksterne åbninger. Dette betyder, at det med en behandling med en dosis på i alt 120 millioner stamceller er muligt at behandle op til tre fistelkanaler, som munder ud i det perianale område.

Virkning sikkerhed ved gentagen administration af Alofisel er ikke fastlagt.

Særlige patientgrupper

Ældre

Data vedrørende brug af darvadstrocel hos ældre er begrænsede, men da darvadstrocel består af stamceller og det er en lokal administrationsvej forventes det ikke, at benefit/risk-forholdet for darvadstrocel hos ældre patienter vil afvige fra det, som er set hos andre aldersgrupper. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der foreligger ingen data vedrørende brug af darvadstrocel hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Da darvadstrocel består af stamceller og det er en lokal administrationsvej forventes det ikke, at benefit/risk-forholdet for darvadstrocel hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion vil afvige fra det, som er set hos patienter med normal lever- eller nyrefunktion. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af darvadstrocel hos børn og unge i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Til injektion ved operation under anæstesi (universel eller lokal (se pkt. 4.4)).

I overensstemmelse med standarderne for behandling af komplekse perianale fistler er en karakterisering af patientens fistler nødvendigt inden behandling. Det anbefales, at der mindst 2-3 uger før dagen for administration, foretages forberedende kirurgi omfattende undersøgelse (under anæstesi) af fistlens anatomi (antal eksisterende fistler og åbninger), topografi (udbredelse og forbindelse til lukkemuskel og anden bækkenmuskulatur), mulige komplikationer forbundet dermed (såsom abscesser), om den lokale mukosale inflammation kun er let aktiv eller inaktiv. Der anbefales kraftig udskrabning (curettage) af alle fistelkanaler, med særligt fokus på de interne åbninger, ved brug af en metal curette. Ved tilstedeværelse af en absces foretages incision og drænage og, hvis relevant, anlæggelse af Seton-tråd i henhold til rutinemæssig kirurgisk procedure. Kirurgen skal sikre sig, at der ikke er nogen abscesser før administration af Alofisel planlægges.

Umiddelbart inden administration af Alofisel, skal fistelkanalerne forbehandles på følgende måde:

- a) Hvis, der er anlagt Seton-tråde, skal disse fjernes.
- b) Kortlæg placering af de interne åbninger. Det anbefales at gøre dette ved at injicere en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning gennem de eksterne åbninger, indtil det passerer ud gennem de interne åbninger. Der må ikke injiceres andre typer opløsning gennem fistelkanalerne, såsom hydrogenperoxid, methylenblåt, jodopløsning eller hypertonisk glukoseopløsning, da disse kompromitterer levedygtigheden af stamcellerne, som skal injiceres (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).
- c) Foretag en kraftig udskrabning (curettage) af alle fistelkanaler med særligt fokus på de interne åbninger og med anvendelse af en metalcurette.
- d) De interne åbninger lukkes med sutur.

Efter forbehandling af fistelkanalerne administreres Alofisel i disse to trin:

1. Forberedelse
 - a) Udløbsdato for Alofisel skal genbekræftes. Herefter kan hætteglassene tages ud af den ydre karton.
 - b) Resuspendér stamcellerne ved forsigtigt at banke på bunden af hætteglassene, indtil suspensionen igen synes homogen, men undgå at danne bobler. Hvert hætteglas anvendes umiddelbart efter resuspension for at undgå at cellerne bundfælder på ny.
 - c) Fjern hættten fra hætteglasset, vend hætteglasset forsigtigt på hovedet og træk forsigtigt hele indholdet op med en injektionssprøjte påsat en standardkanylen, som ikke må være finere end 22G (se pkt. 4.4).
 - d) Erstat kanylen med en længere kanylen, også med minimumstørrelse 22G, for at kunne nå de tiltænkte områder for injektion.

For eksempel er en kanyle til lumbalanæstesi, med en længde på cirka 90 mm påkrævet.

- e) Gentag trin (b), (c) og (d) for hvert hætteglas i rækken efter at stamcellerne fra det tidligere hætteglas er indgivet.

2. Injektion

To hætteglas benyttes til de interne åbninger og de andre to benyttes langs væggene af fistelkanalerne (via de eksterne åbninger). Efter indsætning af kanylespidsen i hvert af de tilsigtede injektionssteder aspireres let for at undgå intravaskulær administration.

- a) Injektion omkring fistelkanalernes interne åbninger: Indfør kanylen gennem endetarmsåbningen og fortsæt som følger:

- Hvis der er en enkelt intern åbning, injiceres indholdet af hvert af de to hætteglas (først et og så det andet) i små depoter i vævet omkring denne ene interne åbning.
- Hvis der er to interne åbninger, injiceres indholdet af det første hætteglas i små depoter i vævet omkring den ene interne åbning. Injicer derefter indholdet af det andet hætteglas i små depoter i vævet omkring den anden interne åbning.

- b) Injektion langs fistelkanalernes vægge: Indfør kanylen gennem de eksterne åbninger og inde fra fistelens hulrum:

- Hvis der er en enkelt ekstern åbning, injiceres indholdet af de to sidste hætteglas overfladisk i fistelkanalens væg langs hele fistelkanalen, ved at lave små depoter med stamcelleopløsningen.
- Hvis der er to eller tre eksterne åbninger, injiceres indholdet af de sidste to hætteglas ligeligt fordelt mellem de tilhørende kanaler.

Proceduren for injektion langs fistelkanalernes væg skal foretages på grundlag af det forudgående kendskab til anatomi og topologi af fistelkanalerne som blev kortlagt under forbehandlingen af fistlerne. Sørg for, at stamcellerne ikke injiceres i fistelkanalernes lumen for at undgå stamcellelækage.

Massér forsigtigt området omkring de eksterne åbninger i 20-30 sekunder og dæk de eksterne åbninger med en steril forbindelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for produktet, bovint serum eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Alofisel kan indeholde spor af benzylpenicillin og streptomycin. Dette bør overvejes hos patienter med kendt overfølsomhed over for disse antibiotikaklasser.

Lokalanæstesi frarådes på grund af den ukendte effekt af lokalanæstesi på de injicerede stamceller (se pkt. 4.2).

Injektion af alle andre stoffer end natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (f.eks. hydrogenperoxid-, methylenblåt-, jod- eller hypertoniske glukoseopløsninger) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5) gennem fistelkanalerne må ikke udføres før, under eller efter indgivelse af Alofisel, da dette kan kompromittere stamcellernes levedygtighed og dermed kan påvirke behandlingens effektivitet.

Alofisel er udelukkende indiceret til injektion. Alofisel må ikke administreres ved brug af en kanyle, som er finere end 22G. Kanyler med en tyndere kaliber kan forårsage fraktionering af stamcellerne under injektion og kan kompromittere deres levedygtighed og derved påvirke behandlingens effekt.

Da Alofisel er en behandlingsform med levende stamceller, kan produktet ikke steriliseres. Den kan derfor indeholde potentielt inficeret biologisk materiale, omend risikoen betragtes som meget lav og materialet kontrolleres under fremstilling. Patienter skal følges op for eventuelle tegn på infektion efter administration.

Reaktioner på forbehandling af fistler

Forbehandling af fistler har været forbundet med proktalgi og smerter relateret til dette indgreb (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo* interaktionsstudier.

In vitro interaktionsstudier med Alofisel har påvist, at stamcellernes levedygtighed samt den immunmodulerende funktion ikke er påvirket af tilstedeværelsen af klinisk relevante koncentrationer af konventionelle behandlinger for Crohns sygdom (influximab, methotrexat og azathioprin). Injektion af alle andre stoffer end natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (f.eks. hydrogenperoxid, methylenblåt, jod- eller hypertoniske glukoseopløsninger) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4) gennem fistelkanalerne

og brug af lokalanæstesi frarådes på grund af den ukendte effekt på de injicerede stamceller (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af darvadstrocel til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Darvadstrocel bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales administration af darvadstrocel ikke under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Darvadstrocel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af lægemidlets sikkerhedsprofil

De mest almindelige uønskede hændelser opstået under behandling var anale abscesser (Alofisel: 19,4 % af patienter; kontrolgruppe: 13,7 % af patienter), proktalgi (Alofisel: 14,6 % af patienter; kontrolgruppe: 11,8 % af patienter) og anal fistel (Alofisel: 10,7 % af patienter; kontrolgruppe: 7,8 % af patienter).

Tabel over bivirkninger

Den følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske forsøg og vises efter systemorganklasse. Hyppigheden af forekomst af bivirkninger er defineret i henhold til den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Anal absces
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Proktalgi*
	Almindelig	Anal fistel
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Procedurerelaterede smerter*

* Reaktionen på forbehandling af fistel forekommer op til syv dage efter udskrabning af fistlen med henblik på behandling med stamceller.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anal absces

Op til uge 52 udviklede hhv. 20 (19,4 %) og 14 (13,7 %) patienter 21 og 19 uønskede hændelser med anale abscesser i Alofisel- og kontrolgrupperne, hvoraf 4 og 5 af de uønskede hændelser i de respektive grupper (3,9 % af patienter i begge grupper) var af svær intensitet. Op til uge 104 udviklede hhv. 15 (14,6 %) og 8 (7,8 %) patienter 15 og 9 alvorlige uønskede hændelser med anale abscesser i Alofisel- og kontrolgruppen.

Proktalgi

Op til uge 52 udviklede hhv. 15 (14,6 %) og 12 (11,8 %) patienter 20 og 17 uønskede hændelser med proktalgi i Alofisel- og kontrolgruppen. Ingen af disse hændelser var alvorlige i nogen gruppe op til uge 104. Der var ingen patienter i Alofisel-gruppen med proktalgi-hændelser af alvorlig intensitet, og 3,9 % af patienter med 4 hændelser i kontrolgruppen.

Anal fistel

Op til uge 52 udviklede hhv. 11 (10,7 %) og 8 (7,8 %) patienter 12 og 8 uønskede hændelser med anal fistel i Alofisel- og kontrolgrupperne. Ingen af disse var af svær intensitet. Op til uge 104 udviklede hhv. 5 (4,9 %) og en (< 1,0 %) patient(er) 5 og 1 alvorlig(e) uønskede hændelser med anal fistel i Alofisel- og kontrolgruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfælde af overdosering er blevet indberettet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: {endnu ikke tildelt}, ATC-kode: {endnu ikke tildelt}.

Virkningsmekanisme

Darvadstrocel indeholder ekspanderede stamceller fra fedtvæv (eASC), som udviser immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt på inflammerede områder.

Anale fistler ses typisk som fissurer, der penetrerer tarmlumen og overfladen af den perianale hud. De er karakteriseret ved lokal inflammation, som forværres af bakterielle infektioner og fækal kontaminering. I det inflammerede område sker der infiltration af aktiverede lymfocytter og lokal frigivelse af inflammatoriske cytokiner.

Inflammatoriske cytokiner, i særdeleshed IFN- γ , der er frigivet af de aktiverede immunceller (dvs. lymfocytter), aktiverer eASC. Efter aktivering hæmmer eASC proliferation af aktiverede lymfocytter og reducerer frigivelsen af proinflammatoriske cytokiner. Denne immunmodulerende aktivitet reducerer inflammation, hvilket kan give vævene omkring fistelkanalen mulighed for at hele.

Farmakodynamisk virkning

I ADMIRE-CD-studiet blev 63/103 af den eASC-behandlede patientpopulation analyseret for tilstedeværelse af donor-specifikke anti-stoffer (DSA) baseline og uge 12. Ved uge 12 havde 23/63 (36 %) en produktion af anti-donor-antistof. Af patienter med DSA ved uge 12 havde 7/23 (30 %) elimineret DSA ved uge 52. Manglende *de novo* DSA-generation blev set mellem uge 12 og uge 52. Der er ikke set en sammenhæng mellem DSA resultater og sikkerhed eller effekt i op til 52 uger i de testede undergrupper.

Klinisk effekt

Effekten af Alofisel blev vurderet i ADMIRE-CD-studiet. Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, parallelgrupperet, placebokontrolleret, multicenter-studie med det formål at vurdere effekt og sikkerhed af Alofisel til behandling af komplekse perianale fistler hos patienter med Crohns sygdom. I alt blev 212 patienter randomiseret og 205 patienter modtog en lokal injektion af enten Alofisel 120 millioner stamceller eller placebo i et 1:1 design. Patienter havde sivende komplekse perianale fistler med utilstrækkeligt respons på mindst en af følgende behandlinger: Antibiotika, immunsuppressiva eller anti-TNF'er. Samtidig brug af stabile doser af immunsuppressiva (18 % af patienter) eller anti-TNF'er (33 %) eller begge dele (28 %) var tilladt under studiet. Det primære effektmål var kombineret remission ved uge 24 efter forsøgsbehandling. Dette blev defineret som klinisk lukning af alle behandlede fistler (ingen udsivning, trods let trykken med fingrene) og ingen ansamling (> 2 cm) bekræftet ved blindet central magnetisk resonans-skanning (MR). De vigtigste sekundære effektmål var defineret som klinisk remission (klinisk lukning af alle behandlede fistler) og respons (klinisk lukning af mindst 50 % af alle behandlede fistler) ved uge 24. Endvidere blev der foretaget langvarig opfølgning op til uge 52.

	Alofisel-gruppe (Alofisel+standardbehandling*) N = 103	Kontrolgruppe (Placebo+standardbehandling*) N = 102	P-værdi
Kombineret remission ved uge 24 (% af patienter)	52	35	0,019
Kombineret remission ved uge 52 (% af patienter)	56	38	0,009

* Inklusiv drænage af abscesser, anlæggelse/fjernelse af Seton-tråde, udskrabning, sammensyning af interne åbninger og medicinsk behandling

Resultater af de vigtigste sekundære effektmål viser, at andelen af patienter med klinisk remission ved uge 24 var 55 % i Alofisel-gruppen og 42 % i kontrolgruppen ($p = 0,052$). De tilsvarende tal for respons var 69 % og 55 % ($p = 0,039$).

Andelen af patienter med klinisk remission ved uge 52 var 59 % i Alofisel-gruppen og 41 % i kontrolgruppen ($p = 0,012$). De tilsvarende tal for respons var 66 % og 55 % ($p = 0,114$). Hos et begrænset antal patienter, som blev fulgt op indtil uge 104, var klinisk remission ved uge 104 56 % i Alofisel-gruppen og 40 % i kontrolgruppen.

I Alofisel-gruppen var antallet af patienter med kombineret remission ved uge 24, som efterfølgende udviklede anale abscesser/anale fistler ved uge 52, 2,9 % (3/103), hvorimod antallet af patienter uden kombineret remission ved uge 24, som efterfølgende udviklede anale abscesser/anale fistler ved uge 52, var 9,7 % (10/103).

I kontrolgruppen var antallet af patienter med kombineret remission ved uge 24, som udviklede anale abscesser/anale fistler ved uge 52, 4,9 % (5/102), hvorimod antallet af patienter uden kombineret remission ved uge 24, som udviklede anale abscesser/anale fistler ved uge 52 var 2,9 % (3/102).

Effekt og virkning ved gentagen administration af Alofisel er ikke fastlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Alofisel til behandling af anale fistler i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Produktet indgives ved injektion.

Produkttypen og den tilsigtede kliniske brug af darvadstrocel gør, at konventionelle undersøgelser af farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme og elimination) ikke er relevante.

Der er gennemført undersøgelser af biodistribution i prækliniske modeller med det formål at evaluere eASCs evne til at forblive ved injektionsstedet og deres potentielle migration ind i andet væv eller til andre organsystemer. Efter perianal og intrarektal injektion af human eASC i athymiske rotter, fandtes der stamceller i rectum og jejunum ved injektionsstedet i minimum 14 dage, men de var ikke detekterbare efter 3 måneder. eASC fandtes ikke i noget af det analyserede væv efter 3 måneder eller 6 måneder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel sundhedsrisiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet for darvadstrocel, da prækliniske undersøgelser af biodistribution ikke indikerede migration og integration af eASC ind i forplantningsorganerne efter administration af eASC ad forskellige veje.

Effekten af *ex vivo* ekspansion på stamcellernes genetiske stabilitet er blevet vurderet *in vitro* uden indikation af karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (indeholder aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater).

Humant albumin.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

72 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C.

Opbevar altid produktet i den ydre karton og i forsendelseskassen helt indtil administration for at holde den påkrævede temperatur.

Forsendelseskassen skal holdes væk fra varme og direkte lyskilder og må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Må ikke bestråles eller steriliseres på anden vis.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Alofisel leveres som én behandlingsdosis indeholdt i 4 Type I-hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 6 ml eASC suspension og er lukket med en gummiprop og en aftagelig forsegling. Hætteglassene er pakket i en karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Alofisel må ikke filtreres eller administreres ved brug af en kanyler tyndere end 22G (se pkt. 4.4). Umiddelbart før brug skal Alofisel resuspenderes ved at banke forsigtigt på bunden af hætteglasset til suspensionen er homogen. Undgå dannelse af luftbobler.

For mere information om brug af Alofisel, se pkt. 4.2.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for biologisk materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1261/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Alofisel i hver medlemstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og de nationale tilsynsmyndigheder være enige om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmediet, nødvendigheden for distribution og alle øvrige aspekter. Formålet med uddannelsesprogrammet er at give information om, hvordan produktet administreres korrekt for at minimere risikoen for medicineringsfejl og øge opmærksomheden omkring potentiel risiko for overførsel af potentielt inficeret materiale.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Alofisel markedsføres, sikre at sundhedsprofessionelle, der forventes at ordinere og håndtere og administrere Alofisel, har adgang til undervisningsmaterialer for sundhedsprofessionelle.

- **Undervisningsmaterialet for sundhedsprofessionelle** skal inkludere:
 - Produktresumé
 - Vejledning til farmaceuter/sygehusapotek med instruktioner i korrekt modtagelse og opbevaring af Alofisel.
 - Vejledning i form af en video til kirurger og andre sundhedsprofessionelle involveret i forberedelse og administration af Alofisel.
 - Skriftlig vejledning for kirurger og andre sundhedsprofessionelle, som beskriver administrationsmetoden.
 - Vejledning til sundhedsprofessionelle, som giver information om potentiel mikrobiel kontaminering samt råd om de trin, som skal følges, hvis der identificeres en positiv kultur ved dyrkning.
- Disse skal indeholde følgende vigtige elementer:
 - Relevant information om risikoen for medicineringsfejl og muligheden for overførsel af smitsomme stoffer samt oplysninger om, hvordan denne risiko minimeres ved modtagelse, opbevaring og instruktioner i administration (dvs. forbehandling af fistel, forberedelse til injektion samt injektion i fistler).
 - Instruktioner i, hvorledes medicineringsfejl og overførsel af infektiøse stoffer håndteres.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at kunne følge op på effektiviteten af Alofisel, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne af et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg Cx601-0303, der undersøger en enkelt administration af Cx601 til behandlingen af komplekse, perianale fistler hos patienter med Crohns sygdom.	Endelig rapport til EMA: 2. kvartal/3. kvartal 2022

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE - Karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ALOFISEL 5 millioner celler/ml injektionsvæske, suspension
darvadstrocel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse. Hvert hætteglas indeholder 6 ml opløsning med 30 millioner celler af darvadstrocel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) og humant albumin.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension

1 dosis består af 4 hætteglas af 6 ml (i alt 24 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Injektion

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {XX-XXX-XXXX kl. XX:XX CET}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
Opbevar produktet i den ydre karton.
Må ikke bestråles eller steriliseres på anden vis.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1261/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS - Etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ALOFISEL 5 millioner celler/ml injektionsvæske, suspension
darvadstrocel
Injektion

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP {XX-XXX-XXXX kl. XX:XX CET}

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6 ml
30 millioner celler

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Alofisel 5 millioner celler/ml injektionsvæske, suspension darvadstrocel

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, eller kirurgen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, eller kirurgen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Alofisel
3. Sådan gives Alofisel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Alofisel er et lægemiddel, der anvendes til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med Crohns sygdom (en sygdom der forårsager kronisk betændelse i tarmen). Det anvendes, når sygdommens andre symptomer er kontrolleret eller kun har let aktivitet. Perianale fistler er unormale kanaler, som forbinder dele af den nederste del af tarmene (endetarm og endetarmsåbning) med huden nær endetarmsåbningen, så der forekommer en eller flere åbninger nær endetarmsåbningen. Perianale fistler beskrives som komplekse, hvis de har flere kanaler og åbninger og hvis de har gennemboret sig dybt ind i kroppen, eller hvis de har andre komplikationer, såsom ansamling af pus (som er betændt væske også kaldet bylder). Perianale fistler kan forårsage smerter, irritation og udflåd af pus gennem åbningerne i huden.

Alofisel anvendes, når tidligere behandling ikke har virket tilstrækkeligt på fistler. Når Alofisel injiceres nær en perianal fistel, reducerer Alofisel inflammationen og øger derved sandsynligheden for, at fistlen heles.

Alofisel anvendes efter passende klargøring af fistlen, se pkt. 3.

Det aktive indholdsstof i Alofisel er darvadstrocel, som består af stamceller, der er taget fra fedtvævet hos en rask voksen donor (såkaldte allogene stamceller) og derefter opdyrket i et laboratorium. De benyttede stamceller er en særlig type celler, der findes i mange væv hos voksne, hvis primære rolle er at reparere det væv, de findes i.

2. Det skal du vide, før du får Alofisel

Du må ikke få Alofisel

- hvis du er allergisk over for Alofisel, serum af bovin oprindelse eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal tale med din læge eller kirurg inden du får Alofisel.

Alofisel kan indeholde sporstoffer af benzylpenicillin eller streptomycin (antibiotika). Dette bør overvejes, hvis du er allergisk over for disse antibiotika, da disse antibiotika er tilsat under lægemidlets fremstillingsproces.

Alofisel er en behandling med levende stamceller, derfor kan produktet ikke steriliseres. Produktet kontrolleres i forskellige faser af fremstillingsprocessen for at sikre, at stamcellerne ikke er inficeret. Da den endelige kontrol finder sted lige inden Alofisel bliver sendt til hospitalet, kendes resultaterne af denne sidste kontrol ikke, når du får produktet. I det usandsynlige tilfælde, at resultaterne påviser en infektion af stamcellerne, vil dit behandlingsteam blive underrettet, og de vil fortælle dig, om du skal have taget nogle laboratorieundersøgelser eller have behandling for en evt. infektion. Hvis du føler dig syg eller får feber efter indgrebet, skal du underrette din læge, så snart du kan.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge (under 18 år), da de mulige fordele og risici er ukendte.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal det vurderes af din læge/kirurg før du får dette lægemiddel.

Behandling med Alofisel frarådes under graviditet eller amning.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med Alofisel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Alofisel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

3. Sådan gives Alofisel

Du kan have haft en konsultation med kirugen 2-3 uger før indgivelse af Alofisel. Informationen nedenfor er gældende for den dag, hvor Alofisel indgives.

Alofisel indgives af en kirurg ved injektion meget nær ved eller ind i dine fistler.

Den anbefalede dosis er 120 millioner stamceller i en behandling.

Inden behandling med Alofisel vil du blive bedøvet.

Efter, at du er blevet bedøvet (helbedøvelse eller lokalbedøvelse), vil din kirurg:

- Rense fistlerne med saltvand og fjerne eventuelt arvæv.
- Sy fistlernes indvendige åbninger sammen.
- Injicere Alofisel. Halvdelen af dosis vil blive injiceret i vævet omkring fistlernes indvendige åbninger og den anden halvdel af dosis i fistelkanalernes vægge.
- Forsigtigt massere området, hvor fistlerne udmunder i huden nær endetarmsåbningen, i 20 til 30 sekunder.

Spørg lægen eller kirurgen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne ved behandling med Alofisel er relateret til processen, der består i rensning af dine fistler. Generelt er disse bivirkninger ret lette og forsvinder i dagene efter udrensningen.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 af 10 patienter):

- Byld i endetarmen (anal absces)
- Fistel ved endetarmen (anal fistel)
- Smerter i endetarmen eller ved endetarmsåbningen (proktalgi)
- Smerter efter rensning af fistel (relateret til forberedelse til fistelbehandlingen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller kirurgen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 15 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar lægemidlet i original emballage.

Alofisel må ikke bestråles eller steriliseres på anden vis.

Da dette lægemiddel vil blive anvendt under operation, er hospitalspersonalet ansvarlige for korrekt opbevaring af lægemidlet før og under anvendelsen såvel som for korrekt bortskaffelse.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Alofisel indeholder

- Det aktive indholdsstof i Alofisel er darvadstrocel, som består af humane stamceller udtaget fra fedtvæv hos en rask voksen donor, der derefter opdyrkes (ekspanderes) på laboratoriet til en koncentration på 5 millioner stamceller per milliliter. Det opbevares i hætteglas, som hver indeholder 6 milliliter, dvs. der er 30 millioner stamceller per hætteglas.
- Hjælpestoffer til opbevaring af stamcellerne: Dulbecco's Modified Eagle's Medium som er en væske, der indeholder næringsstoffer til stamcellerne (aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater), samt humant albumin, som er et protein, der findes naturligt i kroppen hos mennesker.

Udseende og pakningsstørrelser

Alofisel er en suspension til injektion. Under forsendelse kan stamcellerne have lagt sig som bundfald på bunden af hætteglassene og skal derfor resuspenderes. Resuspension af stamcellerne sker ved at banke let på hætteglasset, og derefter vil Alofisel fremstå som en hvid til gullig ensartet suspension. Alofisel leveres til patienter på individuel basis. En dosis med Alofisel består af 4 hætteglas, hver indeholdende 6 millimeter Alofisel, som er opbevaret i en ydre karton.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Fremstiller

TiGenix S.A.U.
C/Marconi 1
Parque Tecnológico de Madrid
28760 Tres Cantos, Madrid
Spanien
tlf. +34 91 804 92 64
fax +34 91 804 92 63
info@tigenix.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.