

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alofisel 5×10^6 celler/ml injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Alofisel (darvadstrocel) er ekspanderte humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstrahert fra fettvev (expanded adipose stem cells – eASC).

2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert hetteglass inneholder 30×10^6 celler (darvadstrocel) i 6 ml suspensjon tilsvarende en konsentrasjon på 5×10^6 celler/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon (injeksjonsvæske).

Suspensjonen av celler kan ha lagt seg i bunnen av hetteglasset og dannet et sediment. Etter lett resuspensjon er produktet en hvit til gulaktig homogen suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alofisel er indisert til behandling av komplekse perianale fistler hos voksne pasienter med inaktiv/mild aktiv luminal Crohns sykdom, når fistlene ikke har vist god nok respons på minst én konvensjonell eller biologisk behandling. Alofisel skal kun brukes etter at fistlene er forbehandlet (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Alofisel skal bare administreres av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander hvor Alofisel er indisert.

Dosering

En enkeltdose av darvadstrocel består av 120×10^6 celler, fordelt i fire hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 30×10^6 celler i 6 ml suspensjon. Det fullstendige innholdet av de fire hetteglassene administreres for behandling av opptil to interne åpninger og opptil tre eksterne åpninger. Dette betyr at en dose på 120×10^6 celler kan brukes til å behandle opptil tre fistelkanaler som er åpne til det perianale området.

Effekten og sikkerheten ved gjentatt administrasjon av Alofisel er ikke fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrensede data på bruk av darvadstrocel hos eldre, men fordi darvadstrocel er cellebasert og fordi legemiddelet administreres lokalt, forventes det ikke annen nytte-risikoprofil for darvadstrocel hos eldre pasienter enn det som er observert hos yngre pasienter. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Data om bruken av darvadstrocel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke tilgjengelig. Fordi darvadstrocel er cellebasert og administreres lokalt, forventes det imidlertid ikke annen nytte-risikoprofil for darvadstrocel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon enn det som er observert hos pasienter som ikke har nedsatt leverfunksjon. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Data om bruken av darvadstrocel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelig. Fordi darvadstrocel er cellebasert og administreres lokalt, forventes det imidlertid ikke annen nytte risikoprofil for darvadstrocel hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon enn det som er observert hos pasienter som ikke har nedsatt nyrefunksjon. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av darvadstrocel hos barn og ungdom i alderen 0 til 17 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til injeksjon i fistelkanalvevet i et kirurgisk miljø under anestesi (generell eller regional (se pkt. 4.4)), som beskrevet nedenfor.

I tråd med retningslinjer for behandling av komplekse perianale fistler må pasientens fistler karakteriseres før behandling. Det er anbefalt at forbehandlingskirugi (under anestesi) utføres minst 2 til 3 uker før administrasjonsdagen for å undersøke fistlenes anatomi (antall eksisterende fistler og åpninger), topografi (omfang og forhold til sfinktere og andre bekkenmuskler), potensielle tilknyttede komplikasjoner (for eksempel abscesser) og at lokal slimhinnesykdom er mild eller inaktiv. Kraftig utskrapning av alle fistelkanaler anbefales, med spesiell vekt på de interne åpningsområdene, ved hjelp av en metallkyrette. Dersom pasienten har en abscess, må den snittes og dreneres, og dersom det er hensiktsmessig, skal seton plasseres i samsvar med rutinemessige kirurgiske prosedyrer. Før planlagt administrasjon av Alofisel, må kirurgen sørge for at abscesser ikke er tilstede.

Umiddelbart før administrasjon av Alofisel, skal fistelkanalene forbehandles som følger:

- a) Tilstedeværende seton-tråd må fjernes.
- b) Lokalisere de interne åpningene. For dette trinnet anbefales injeksjon av natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) gjennom de eksterne åpningene til løsningen kommer ut gjennom de interne åpningene. Injeksjon av andre substanser gjennom fistelkanalene, for eksempel hydrogenperoksid, metylenblått, jodoppløsninger eller hyperton glukoseoppløsning, er ikke tillatt, da disse stoffene skader levedyktigheten til cellene som skal sprøytes inn (*se pkt. 4.4 og pkt. 4.5*).
- c) Utfør en kraftig utskrapning av alle fistelkanalene, med spesiell vekt på de interne åpningsområdene, ved hjelp av en metallkyrette.
- d) Sy de interne åpningene for å lukke dem.

Etter at fistelkanalene er forbehandlet, skal Alofisel administreres i henhold til følgende to trinn:

1. Forberedelse
 - a) Utløpsdato til Alofisel skal bekreftes på nytt; hetteglassene skal deretter tas ut av ytterkartongen.

- b) Resuspender cellene ved å knipse lett på bunnen av hetteglassene til du har en homogen suspensjon, og unngå bobledannelse. Hvert hetteglass skal brukes umiddelbart etter resuspensjon for å hindre at cellene legger seg på bunnen igjen.
- c) Fjern hetten fra hetteglasset, vend hetteglasset forsiktig opp ned og trekk ut hele innholdet forsiktig ved hjelp av en sprøyte med en konvensjonell nål, som ikke er tynnere enn 22G (*se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler*).
- d) Skift ut nålen med en lengre nål som heller ikke er tynnere enn 22G, for å nå de tiltenkte injeksjonsstedene. For eksempel en nål for spinalbedøvelse, rundt 90 mm lang, er påkrevd.
- e) Gjenta trinn (b), (c) og (d) for hvert hetteglass etter tur, når cellene i ett hetteglass er injisert.

2. Injeksjon

To av hetteglassene skal brukes på interne åpninger og de to andre til injeksjon langs veggene i fistelkanalen (via eksterne åpninger). En liten aspirasjon bør utføres rett etter at nålespissen er satt inn i det planlagte injeksjonsstedet, for å unngå intravaskulær administrasjon.

- a) Injeksjon rundt interne fistelåpninger: sett inn nålen gjennom anus, og fortsett som følger:
 - Hvis det er én enkelt intern åpning, injiser innholdet i hvert av de to hetteglassene (etter hverandre) i små porsjoner inn i vevet rundt den interne åpningen.
 - Hvis det er to interne åpninger, injiser innholdet i det ene hetteglasset i små porsjoner inn i vevet rundt én intern åpning. Injiser deretter innholdet i det andre hetteglasset i små porsjoner i vevet rundt den andre interne åpningen.
- b) Injeksjon langs veggene på fistelkanalene: sett inn nålen gjennom de eksterne åpningene og, fra fistelgangen:
 - Hvis det er én enkelt ekstern åpning, skal innholdet i hver av de gjenværende to hetteglassene separat injiseres overflatisk inn i veggene langs hele lengden av fistelkanalene, ved å sette inn små porsjoner av celleduspensjonen.
 - Hvis det er to eller tre eksterne åpninger, fordel innholdet av de resterende to hetteglassene mellom de tilknyttede traktene.

Prosedyren for injeksjon langs veggene på fistelkanalene skal utføres på bakgrunn av forkunnskaper om fistelkanalenes anatomi og topologi, som fastslått ved karakteriseringen av fistelen. Sørg for at cellene ikke blir injisert i lumenet av fistelkanalene for å unngå cellelekkasje.

Massér området rundt de eksterne åpningene forsiktig i 20–30 sekunder, og dekk de eksterne åpningene med en steril bandasje.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bovint serum eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Kravene til sporbarhet ved behandling med cellebaserte legemidler må følges. For å sikre sporbarheten, må navnet på produktet, batchnummeret og navnet på den behandlede pasienten oppbevares i 30 år etter utløpsdatoen for produktet.

Generelt

Alofisel kan inneholde spor av enten gentamicin eller benzylpenicillin og streptomycin. Dette skal vurderes hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor denne typen antibiotika.

Lokalbedøvelse anbefales ikke, fordi lokalbedøvelsens effekt på de injiserte cellene er ukjent (se pkt. 4.2).

Injeksjon av andre substanser enn natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (f. eks. hydrogenperoksid, metylenblått, jodoppløsninger eller hyperton glukoseoppløsning) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5) gjennom fistelkanalene er ikke tillatt før, ved eller etter injeksjonen av Alofisel, da dette kan skade cellenes levedyktighet, og derfor påvirke behandlingens effekt.

Alofisel skal ikke administreres med en nål som er tynnere enn 22G. Tynnere nåler kan skade cellene under injeksjon og påvirke cellenes levedyktighet, og kan derfor påvirke behandlingens effektivitet.

Overføring av smittsomme stoffer

Fordi Alofisel er en behandling med levende stamceller kan den ikke steriliseres. Det finnes derfor en risiko for overføring av smittsomme stoffer, selv om risikoen regnes som lav og kontrolleres under produksjonen. Helsepersonell som administrerer darvadstrocel, må derfor følge opp pasienter for å se etter tegn og symptomer på infeksjon etter behandling og, ved behov, gi korrekt behandling.

Forbehandlingsreaksjoner

Forbehandling av fistler har vært forbundet med proktalgi og smerter etter prosedyren (se pkt. 4.8).

Donering av blod, organer, vev og celler.

Pasienter som er behandlet med Alofisel må ikke donere blod, organer, vev og celler for transplantasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført.

Interaksjonsstudier *in vitro* har vist at Alofisels cellelevedyktighet og immunmodulerende funksjon ikke påvirkes av klinisk relevante konsentrasjoner av konvensjonelle behandlinger for Crohns sykdom (infliksimab, metotreksat og azatioprin).

Injeksjon av andre substanser enn natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (f. eks. hydrogenperoksid, metylenblått, jodoppløsninger eller hyperton glukoseoppløsning) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4) gjennom fistelkanalene og bruk av lokalbedøvelse anbefales ikke. Dette er fordi påvirkning på de injiserte cellene er ukjent (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av darvadstrocel hos gravide kvinner.

Det finnes ingen tilgjengelige studier på dyr med hensyn på reproduksjonstoksisitet (*se pkt. 5.3*).

Darvadstrocel er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om darvadstrocel blir utskilt i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Alofisel skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Darvadstrocel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var analabscess (Alofisel: 19,4 %, kontrollgruppe: 13,7 %), proktalgi (Alofisel: 14,6 %, kontrollgruppe: 11,8 %) og analfistel (Alofisel: 10,7 %, kontrollgruppe: 7,8 %).

Bivirkningstabell

Følgende liste over bivirkninger er basert på erfaring i kliniske forsøk og etter markedsføring, og vises etter organklasser. Frekvensen på bivirkningene defineres med følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Analabscess
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Proktalgi*
	Vanlige	Analfistel
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Smerter etter prosedyren*

*Forbehandlingsreaksjoner oppstår opptil syv dager etter at fistlene er klargjort for behandling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Analabscess

Frem til uke 52 utviklet 20 (19,4 %) og 14 (13,7 %) pasienter 21 og 19 analabscesser i henholdsvis Alofisel- og kontrollgruppen, hvorav 4 og 5 analabscesser i respektive grupper (3,9 % pasienter i begge gruppene) hadde alvorlig intensitet. Frem til uke 104 utviklet 15 (14,6 %) og 8 (7,8 %) pasienter 15 og 9 alvorlige analabscesser i henholdsvis Alofisel- og kontrollgruppen.

Proktalgi

Frem til uke 52 utviklet 15 (14,6 %) og 12 (11,8 %) pasienter 20 og 17 tilfeller av proktalgi i henholdsvis Alofisel- og kontrollgruppen, hvorav ingen av disse tilfellene av proktalgi var alvorlige i noen av gruppene frem til uke 104. Proktalgi med alvorlig intensitet oppsto ikke hos noen pasienter i Alofiselgruppen og hos 3,9 % pasienter med 4 tilfeller av proktalgi i kontrollgruppen.

Analfistel

Frem til uke 52 utviklet 11 (10,7 %) og 8 (7,8 %) pasienter 12 og 8 analfistler i henholdsvis Alofisel- og kontrollgruppen, ingen av disse var alvorlige. Frem til uke 104 utviklet 5 (4,9 %) og én (< 1 %) pasienter 5 og 1 alvorlige analfistler i henholdsvis Alofisel- og kontrollgruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data vedrørende overdosering av Alofisel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AX08.

Virkningsmekanisme

Darvadstrocel inneholder ekspanderte stamceller fra fettvev (eASC), som har en immunmodulerende og anti-inflammatorisk effekt på betennelsesområder.

Analfistler fremstår vanligvis som kanaler som penetrerer tarmlumen og den perianale hudoverflaten, og kjennetegnes ved lokal inflammasjon som forverres av bakterieinfeksjoner og fekal kontaminering. I det betente område er det infiltrering av aktiverte lymfocytter og lokal frigjøring av inflammatoriske cytokiner.

Inflammatoriske cytokiner, særlig IFN- γ frigitt av aktiverte immunceller (dvs. lymfocytter), aktiverer eASC. Når de er aktivert, svekker eASC spredning av aktiverte lymfocytter og reduserer frigivelse av pro-inflammatoriske cytokiner. Denne immunregulerende aktiviteten reduserer inflammasjon, slik at vevet rundt fistelkanalen kan leges.

Farmakodynamiske effekter

I ADMIRE-CD-studien ble 63/103 av pasientpopulasjonen som ble behandlet med eASC analysert for nærvær av donorspesifikke antistoffer (DSA, donor-specific antibodies) ved baseline og uke 12. Ved uke 12 viste 23/63 (36 %) produksjon av anti-donor antistoffer. Av pasienter med donorspesifikke antistoffer (DSA) i uke 12, var 7/23 (30 %) kvitt DSA etter uke 52. Manglende *de novo* DSA-generasjon ble observert mellom uke 12 og uke 52. Det er ikke sett noen sammenheng mellom DSA-resultater og sikkerhet og effekt frem til uke 52 i undergruppene som ble testet.

Klinisk effekt

Effekten av Alofisel ble vurdert i ADMIRE-CD-studien. Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenterstudie med parallellgrupper for å undersøke effekt og sikkerhet av Alofisel for behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.

Totalt 212 pasienter ble randomisert, og 205 pasienter fikk en lokal injeksjon av enten darvadstrocel 120×10^6 celler, eller placebo i et 1:1 design. Pasienter hadde gjennomgått drenasje av komplekse perianale fistler med utilstrekkelig respons på minst én av følgende behandlinger: antibiotika, immunsuppressiva eller TNF α -hemmer. Samtidig bruk av stabile doser med immunhemmende legemidler (18 % av pasientene) eller TNF α -hemmere (33 %) eller begge deler (28 %) var tillatt under studien.

Det primære endepunktet var kombinert remisjon i uke 24, definert som klinisk lukking av alle behandlede fistler (manglende tømning, til tross for skånsom fingerkomprimering) og manglende oppsamling (> 2 cm) bekreftet av blindet sentral MR. Viktige sekundære endepunkter ble definert som klinisk remisjon (klinisk lukking av alle behandlede fistler) og respons (klinisk lukking av minst 50 % av alle behandlede fistler) i uke 24. I tillegg ble det utført en langsiktig oppfølging opptil uke 52.

	Alofisel-gruppe	Kontrollgruppe	P-
--	-----------------	----------------	----

	(Alofisel+behandlingsstandard*) N = 103	(Placebo+behandlingsstandard*) N = 102	verdi
Kombinert remisjon i uke 24 (% pasienter)	52	35	0,019
Kombinert remisjon i uke 52 (% pasienter)	56	38	0,009

* Inkludert tømming av abscesser, plassering/fjerning av seton-tråd, utskrapning, sutur av interne åpninger og medisinske behandlinger

Resultater for viktige sekundære endepunkter viser at andelen pasienter med klinisk remisjon i uke 24 var 55 % i Alofisel-gruppen og 42 % i kontrollgruppen ($p = 0,052$), og tilsvarende tall for respons var 69 % og 55 % ($p = 0,039$).

Andelen pasienter med klinisk remisjon i uke 52 var 59 % i Alofisel-gruppen og 41 % i kontrollgruppen ($p = 0,012$), og tilsvarende tall for respons var 66 % og 55 % ($p = 0,114$). I et begrenset antall pasienter som ble fulgt frem til uke 104, var klinisk remisjon i uke 104 56 % i Alofisel-gruppen og 40 % i kontrollgruppen.

I Alofisel-gruppen var antallet pasienter som hadde kombinert remisjon i uke 24 og deretter utviklet analabscess/-fistel etter uke 52, 2,9 % (3/103), mens antall pasienter uten kombinert remisjon i uke 24 som deretter utviklet analabscess/-fistel etter uke 52, var 9,7 % (10/103).

I kontrollgruppen var antallet pasienter som hadde kombinert remisjon i uke 24 og deretter utviklet analabscess/-fistel i uke 52, 4,9 % (5/102), mens antall pasienter uten kombinert remisjon i uke 24 som deretter utviklet analabscess/-fistel etter uke 52, var 2,9 % (3/102).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Alofisel i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av analfistler (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darvadstrocels egenskaper og tiltenkte kliniske bruk betyr at konvensjonelle studier av farmakokinetikk (absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon) ikke er relevant.

Biodistribusjonsstudier i prekliniske modeller ble utført med formål å evaluere vedvarende av eASC på injeksjonsstedet, og potensiell migrering til annet vev eller andre organsystemer. Etter perianal og intrarektal injeksjon av humant eASC i atymiske rotter, var celler til stede i rektum og jejunum på injeksjonsstedet i minst 14 dager, og var ikke detekterbare etter tre måneder. eASC var ikke til stede i noe av vevet som ble analysert etter tre måneder eller seks måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Studier på reproduksjons- og utviklingstoksitet er ikke utført for darvadstrocel fordi prekliniske biodistribusjonsstudier ikke har indikert noen migrasjon og integrering av eASC i forplantningsorganer etter administrasjon av eASC via forskjellige ruter.

Effekten av *ex vivo*-utvidelse på cellenes genetiske stabilitet er vurdert *in vitro*, uten noen tegn på karsinogenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (som inneholder aminosyrer, vitaminer, salter og karbohydrater).

Albumin, humant.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

72 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares mellom 15 °C og 25 °C.

Oppbevar legemiddelet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet, og i forsendespakningen til enhver tid frem til det skal administreres, for å opprettholde nødvendig temperatur.

Oppbevar pakningen borte fra varme og direkte lyskilder.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Skal ikke bestråles eller steriliseres.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Hetteglass av Type I. Hvert hetteglass inneholder 6 ml eASC-suspensjon lukket med en gummipropp og en flip-off forsegling. Hetteglassene er pakket i en kartong.

Pakningsstørrelse: 4 hetteglass

1 dose består av 4 hetteglass á 6 ml (totalt 24 ml)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring før administrasjon

Alofisel må ikke filtreres eller administreres med en nål som er tynnere enn 22G (*se pkt. 4.4*).

Allofisel må umiddelbart før bruk resuspenderes ved å knipse lett på bunnen av hetteglasset til en homogen suspensjon, og unngå bobledannelse. For ytterligere informasjon om bruk av Alofisel, se pkt. 4.2.

Forsiktighetsregler som skal følges ved avhending av dette legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Alofisel (avfall i fast og flytende form) må håndteres og avhendes som potensielt smittsomt materiale i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av materiale fra mennesker.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1261/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 2018
Dato for siste fornyelse: 10 januar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Alofisel i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen og myndighetene i de enkelte land enes om opplæringsmateriellets innhold og format, inkludert

kommunikasjon, distribusjon og alle andre aspekter av programmet. Målet med opplæringsmateriellet er å gi informasjon om korrekt bruk av produktet for å redusere risiko for feil legemiddelhåndtering og øke forståelsen for potensiell overføring av smittsomme stoffer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland hvor Alofisel skal markedsføres, skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å håndtere eller administrere Alofisel har tilgang til opplæringsmateriellet.

- **Opplæringsmateriellet til helsepersonell** skal inneholde:
 - Preparatomtale
 - Veiledning til farmasøyter med instruksjoner om egnet mottak og oppbevaring av Alofisel.
 - Veiledning i form av en video til kirurger og annet helsepersonell som er involvert i tilberedning og administrasjon av Alofisel
 - Veiledning til kirurger og annet helsepersonell som beskriver administrasjonsmåten.
 - Veiledning til helsepersonell med informasjon om potensialet for mikrobiell infeksjon og råd om hva som skal gjøres i tilfeller der positive kulturer identifiseres.
- Dette skal inneholde følgende viktige elementer:
 - Relevant informasjon om risiko for feil legemiddelhåndtering og potensiell overføring av smittsomme stoffer og detaljer om hvordan dette kan minimaliseres, inkludert mottak, oppbevaring og administrasjoninstrukser (som forbehandling av fistler, klargjøring og injeksjon).
 - Instruksjoner om hvordan feil legemiddelhåndtering og overføring av smittsomme stoffer skal håndteres
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For oppfølging av effekten av Alofisel, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende resultatene av en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase-III-studie Cx601-0303 som undersøker en enkelt administrasjon av Cx601 for behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.	Sluttrapport til EMA: 1Q/2Q 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alofisel 5×10^6 celler/ml injeksjonsvæske, suspensjon
darvadstrocel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 30×10^6 celler i 6 ml suspensjon.
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) og humant albumin.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Injeksjonsvæske, suspensjon
1 dose består av 4 hetteglass á 6 ml (totalt 24 ml)
 30×10^6 celler / 6 ml
4 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares mellom 15 °C og 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar legemiddelet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet, og i forsendespakningen til enhver tid frem til det skal administreres, for å opprettholde nødvendig temperatur.

Skal ikke bestråles eller steriliseres.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder celler fra mennesker. Ikke anvendt legemiddel eller avfall må avhendes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra mennesker.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1261/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Alofisel 5×10^6 celler/ml injeksjonsvæske
darvadstrocel

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJON OG PRODUKTKODER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL ENHETER

30×10^6 celler / 6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Alofisel 5×10^6 celler/ml injeksjonsvæske, suspensjon darvadstrocel

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller kirurg hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller kirurg dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Alofisel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du behandles med Alofisel
3. Hvordan Alofisel brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Alofisel oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Alofisel er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Alofisel er darvadstrocel som består av stamceller som blir hentet fra fettvevet til en frisk voksen donor (såkalte allogene stamceller), og som deretter dyrkes i et laboratorium. Voksne stamceller er en spesiell celletype som finnes i mange typer vev hos voksne, og deres hovedformål er å reparere vevet de befinner seg i.

Alofisel er et legemiddel som brukes for behandling av komplekse fistler rundt endetarmsåpningen (perianale) hos voksne pasienter med Crohns sykdom (en sykdom som forårsaker betennelse i mage- og tarmkanalen) når andre symptomer på sykdommen er under kontroll eller har lav intensitet. Perianale fistler er unormale kanaler som kobler sammen deler av nedre tam (endetarm (rektum) og endetarmsåpning (anus)) og huden nær endetarmsåpningen, slik at én eller flere åpninger vises nær endetarmsåpningen. Perianale fistler beskrives som komplekse dersom de har flere kanaler og åpninger, penetrerer dypt inn i kroppen eller er forbundet med andre komplikasjoner, f.eks. ansamlinger av puss (infisert væske, også kalt abscesser). Perianale fistler kan forårsake smerter, irritasjon og utslipp av puss gjennom åpningene i huden.

Alofisel brukes når fistler ikke har svart godt nok på tidligere behandling. Når det injiseres i området rundt de perianale fistlene, reduserer Alofisel betennelse, og øker derved muligheten for at fistlene leges.

2. Hva du må vite før du behandles med Alofisel

Du må ikke få Alofisel:

- dersom du er allergisk overfor darvadstrocel, bovint (fra storfe) serum eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller kirurgen før du får Alofisel.

Alofisel kan inneholde spor av enten gentamicin eller benzylpenicillin og streptomycin (antibiotika). Dette skal vurderes hvis du er allergisk overfor disse typene antibiotika, fordi disse brukes i produksjonsprosessen for produktet.

Alofisel er en behandling med levende celler, og det endelige produktet kan derfor ikke steriliseres. Produktet kontrolleres på ulike stadier i løpet av produksjonen for å sikre at det er fritt for infeksjon. Fordi sluttkontroll skjer like før Alofisel sendes til sykehuset, er ikke resultatene av den siste kontrollen kjent når du mottar legemidlet. Dersom resultatene mot formodning skulle påvise en infeksjon, blir behandlingsteamet ditt informert, og de forteller deg om du trenger laboratorietester for behandling for infeksjonen. Hvis du føler deg syk eller har feber etter inngrepet, må du informere legen din så snart som mulig.

Før du gis Alofisel, vil du gjennomgå en klargjøring av fistlene dine. Det kan være du vil oppleve smerter i rektum eller anus, og smerter som oppstår etter klargjøring av fistler.

Etter at du har fått Alofisel, må du ikke donere blod, organer, vev eller celler til transplantering.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke gis til barn og ungdommer under 18 år. Det er ikke kjent om dette legemidlet er trygt og effektivt ved bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Graviditet og amming

Snakk med lege/kirurg før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan bli gravid eller planlegger graviditet. Behandling med Alofisel anbefales ikke ved graviditet. Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon mens de behandles med Alofisel.

Effekten av Alofisel på ammende kvinner er ukjent, og det kan skade barnet som ammes. Legen vil hjelpe deg med å ta en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Alofisel skal avsluttes, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Alofisel for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Alofisel påvirker evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan Alofisel brukes

Alofisel vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell.

Du kan ha hatt en konsultasjon med kirurgen 2 til 3 uker før du får Alofisel. Informasjonen nedenfor er forbundet med den dagen Alofisel er gitt.

Alofisel injiseres av en kirurg i fistelkanalvevet.

Anbefalt dose er 4 hetteglass på 6 ml (120×10^6 celler).

Før behandling med Alofisel, vil du bli gitt et bedøvelsesmiddel.

Når du er bedøvet (narkose eller regional bedøvelse), vil kirurgen:

- klargjøre fistlene med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og fjerne eventuelt arrvev
- sy de indre åpningene på fistlene

- injisere Alofisel. Halvparten av dosen injiseres i vevet rundt de indre åpningene av fistlene, og halvparten av dosen injiseres i vevsveggene langs fistlene.
- massere området der fistelen åpnes i huden ved anus, forsiktig i 20 til 30 sekunder

Spør legen eller kirurgen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger av behandling med Alofisel er relatert til prosessen for klargjøring av fistlene dine. Generelt sett er disse bivirkningene ganske milde, og de vil forsvinne i løpet av dagene etter fistelprosedyren. Disse bivirkningene kan oppstå opptil sju dager etter prosedyren.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 til 10 personer):

- analabscess (verkebyll i nærheten av endetarmsåpningen)
- analfistel
- proktalgi (smerte i endetarm og endetarmsåpning).
- smerter etter prosedyre (smerter etter fistelklargjøring)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller kirurg dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Alofisel oppbevares

Følgende informasjon er bare beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og pakningen.

Oppbevares mellom 15 °C og 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar hetteglasset i kartongen for å beskytte mot lys og fuktighet, og i forsendelsespakningen til enhver tid frem til det skal administreres, for å opprettholde nødvendig temperatur.

Alofisel skal ikke bestråles eller steriliseres.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Alofisel

- Virkestoff er darvadstrocel, som består av humane stamceller hentet fra fettvevet til en frisk voksen donor, som senere er dyrket (vokst) i laboratoriet og levert i en konsentrasjon på 5×10^6 celler per milliliter, i hetteglass som inneholder 6 milliliter hver – dvs. 30×10^6 celler per hetteglass.
- To hjelpestoffer brukes for lagring av cellene: én er en væske kalt “Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium”, som inneholder nødvendige næringsstoffer for cellene (aminosyrer, vitaminer, salter og karbohydrater) og den andre er humant albumin, et naturlig protein som finnes i menneskekroppen.

Hvordan Alofisel ser ut, og innholdet i pakningen

Alofisel er en injeksjonsvæske, suspensjon. Under forsendelse kan cellene ha lagt seg i bunnen av hetteglassene og dannet et bunnfall, som må resuspenderes. Etter at cellene har blitt resuspendert (ved forsiktig manuell banking), er Alofisel en hvit eller gulaktig homogen suspensjon.

Alofisel leveres på individuell pasientbasis. En individuell dose Alofisel består av 4 hetteglass, som hver består av 6 milliliter, i en kartong.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

Kravene til sporbarhet ved behandling med cellebaserte legemidler må følges. For å sikre sporbarheten, må navnet på produktet, batchnummeret og navnet på den behandlede pasienten oppbevares i 30 år etter utløpsdatoen for produktet.

Klargjøring før administrasjon

Alofisel må ikke filtreres eller administreres med en nål som er tynnere enn 22G.
Allofisel må umiddelbart før bruk resuspenderes ved å knipse lett på bunnen av hetteglasset med fingeren til en homogen suspensjon er oppnådd, og unngå bobledannelse.

Administrering

Umiddelbart før administrasjon av Alofisel, skal fistelkanalene forbehandles som følger:

- a) Eventuelt tilstedeværende seton må fjernes.
- b) Lokaliser de interne åpningene. For dette trinnet anbefales injeksjon av natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) gjennom de eksterne åpningene til løsningen kommer ut gjennom de interne åpningene. Injeksjon av andre substanser gjennom fistelkanalene, for eksempel hydrogenperoksid, metylenblått, jodoppløsninger eller hyperton glukoseoppløsning, er ikke tillatt, da disse stoffene skader levedyktigheten til cellene som skal sprøytes inn (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).
- c) Utfør en kraftig utskrapning av alle fistelkanalene, med spesiell vekt på de interne åpningsområdene, ved hjelp av en metallkyrette.
- d) Sy de interne åpningene for å lukke dem.

Etter at fistelkanalene er forbehandlet, skal Alofisel administreres i henhold til følgende to trinn:

1. Forberedelse
 - a) Utløpsdato til Alofisel skal bekreftes på nytt; hetteglassene skal deretter tas ut av ytterkartongen.
 - b) Resuspender cellene ved å knipse lett på bunnen av hetteglassene til du har en homogen suspensjon, og unngå bobledannelse. Hvert hetteglass skal brukes umiddelbart etter resuspensjon for å hindre at cellene legger seg på bunnen igjen.
 - c) Fjern hetten fra hetteglasset, vend hetteglasset forsiktig opp ned og trekk ut hele innholdet forsiktig ved hjelp av en sprøyte med en konvensjonell nål, som ikke er tynnere enn 22G (se pkt. 4.4)
 - d) Skift ut nålen med en lengre nål som heller ikke er tynnere enn 22G, for å nå de tiltenkte injeksjonsstedene. For eksempel en nål for spinalbedøvelse, rundt 90 mm lang, er påkrevd.
 - e) Gjenta trinn (b), (c) og (d) for hvert hetteglass etter tur, etter at cellene i ett hetteglass er injisert.
2. Injeksjon
To av hetteglassene skal brukes på interne åpninger og de to andre til injeksjon langs veggene i fistelkanalen (via eksterne åpninger). En liten aspirasjon bør utføres rett etter at nålespissen er satt inn i det planlagte injeksjonsstedet, for å unngå intravaskulær administrasjon.
 - a) Injeksjon rundt interne fistelåpninger: sett inn nålen gjennom anus, og fortsett som følger:
 - Hvis det er én enkelt intern åpning, injiser innholdet i hvert av de to hetteglassene (etter hverandre) i små porsjoner inn i vevet rundt den interne åpningen.
 - Hvis det er to interne åpninger, injiser innholdet i det ene hetteglasset i små porsjoner inn i vevet rundt én intern åpning. Injiser deretter innholdet i det andre hetteglasset i små porsjoner i vevet rundt den andre interne åpningen.

- b) Injeksjon langs veggene på fistelkanalene: sett inn nålen gjennom de eksterne åpningene og, fra innsiden av fistelkanalen:
- Hvis det er én enkelt ekstern åpning, skal innholdet i hver av de gjenværende to hetteglassene separat injiseres overflatisk inn i veggene langs hele lengden av fistelkanalene, ved å sette inn små porsjoner av cellesuspensjonen.
 - Hvis det er to eller tre eksterne åpninger, fordel innholdet av de resterende to hetteglassene mellom de tilhørende kanalene.

Prosedyren for injeksjon langs veggene på fistelkanalene skal utføres på bakgrunn av forkunnskaper om fistelkanalenes anatomi og topologi, som fastslått ved karakteriseringen av fistelen. Sørg for at cellene ikke blir injisert i lumenet av fistelkanalene for å unngå cellelekkasje.

Massèr området rundt de eksterne åpningene forsiktig i 20–30 sekunder, og dekk de eksterne åpningene med en steril bandasje.

Forsiktighetsregler som skal følges ved avhending av dette legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Alofisel (avfall i fast og flytende form) må håndteres og avhendes som potensielt smittomt materiale i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av materiale fra mennesker.