

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alofisel 5 milhões de células/ml suspensão injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### **2.1 Descrição geral**

Darvadstrocel é um composto de células estaminais adultas mesenquimais alogénicas humanas expandidas extraídas de tecido adiposo (células estaminais adiposas expandidas - eASC [*expanded adipose stem cells*]).

### **2.2 Composição qualitativa e quantitativa**

Cada frasco para injetáveis contém uma suspensão de 30 milhões de células (eASC) em 6 ml de solução, correspondendo a uma concentração de 5 milhões de células/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão injetável.

A suspensão de células poderá depositar-se no fundo do frasco para injetáveis formando um sedimento. Após ressuspensão suave, o medicamento é uma suspensão homogénea branca a amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Alofisel é indicado para o tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn luminal não ativa/ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica. Alofisel deve apenas ser utilizado após o condicionamento das fístulas (*ver secção 4.2*).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Alofisel apenas deve ser administrado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das doenças para as quais Alofisel é indicado.

#### Posologia

Uma dose única de Alofisel é composta por 120 milhões de células fornecidas em 4 frascos para injetáveis. Cada frasco para injetáveis contém 30 milhões de células em 6 ml de suspensão. O conteúdo total dos 4 frascos para injetáveis tem de ser administrado para o tratamento de até duas aberturas internas e de até três aberturas externas. Isto significa que, com uma dose de 120 milhões de células, é possível tratar até três tratos fistulosos que abram para a área perianal.

A eficácia ou a segurança da administração repetida de Alofisel não foi estabelecida.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Os dados sobre a utilização de darvadstrocel na população idosa são limitados, contudo, dada a natureza celular de darvadstrocel e a sua via de administração local, não é de esperar que a relação benefício-risco de darvadstrocel nos doentes idosos vá diferir da observada nos doentes não idosos. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos.

#### *Compromisso hepático ou renal*

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de darvadstrocel em doentes com compromisso hepático ou renal, contudo, dada a natureza celular de darvadstrocel e a sua via de administração local, não é de esperar que a relação benefício-risco de darvadstrocel nos doentes com compromisso hepático ou renal vá diferir da observada nos doentes sem compromisso hepático ou renal. Por conseguinte, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ou renal.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de darvadstrocel em crianças e adolescentes com 0 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Para injeção no tecido do trato fistuloso num ambiente cirúrgico com anestesia (geral ou local (*ver secção 4.4*) conforme descrito abaixo.

Em linha com as normas para o controlo de fístulas perianais complexas, é necessária a caracterização das fístulas do doente antes do tratamento. Recomenda-se que, pelo menos 2 a 3 semanas antes do dia da administração, seja realizada uma cirurgia preparatória que inclua a exploração (sob anestesia) da anatomia da fístula (número de fístulas e de aberturas existentes), da topografia (extensão e relação com os esfíncteres e outros músculos pélvicos), as potenciais complicações associadas (tais como abscessos) e se a doença mucosa local é ligeira ou inativa. Recomenda-se a curetagem vigorosa de todos os tratos fistulosos, com ênfase especial na área de abertura interna, utilizando uma cureta metálica. No caso de um abscesso, é necessária incisão e drenagem, e devem ser colocados *setons* (sedenhos), se adequado, de acordo com os procedimentos cirúrgicos de rotina. Antes de agendar a administração de Alofisel, o cirurgião deve garantir que não há presença de abscessos.

*Imediatamente antes da administração de Alofisel, os tratos fistulosos devem ser condicionados da seguinte forma:*

- a) Se estiverem colocados *setons* (sedenhos), estes têm de ser retirados.
- b) Identificar a localização das aberturas internas. Para isto, é recomendada a injeção de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) através das aberturas externas até começar a sair pelas aberturas internas. A injeção de qualquer outra substância através dos tratos das fístulas, tais como peróxido de hidrogénio, azul de metileno, soluções iodadas ou soluções hipertónicas de glicose não é permitida, pois estes agentes comprometem a viabilidade das células que serão injetadas (*ver secção 4.4 e secção 4.5*).
- c) Efetuar uma curetagem vigorosa de todos os tratos fistulosos, com ênfase especial nas áreas das aberturas internas, utilizando uma cureta metálica.
- d) Suturar fechando as aberturas internas.

*Após o condicionamento dos tratos fistulosos, Alofisel deve ser administrado de acordo com os seguintes dois passos:*

1. Preparação
  - a) Prazo de validade: a data de Alofisel deve ser novamente confirmada; os frascos para injetáveis devem então ser removidos da embalagem externa.

- b) Ressuspender as células batendo suavemente no fundo dos frascos para injetáveis, até ser obtida uma suspensão homogênea, evitando a formação de bolhas. Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado imediatamente após a ressuspensão para evitar que as células voltem a sedimentar.
- c) Retirar a tampa do frasco para injetáveis, virar suavemente o frasco ao contrário e aspirar suavemente todo o conteúdo com uma seringa com uma agulha convencional não mais fina do que 22G (*ver secção 4.4*).
- d) Substituir a agulha por uma agulha mais comprida, também não mais fina do que 22G, para conseguir alcançar os locais de injeção pretendidos. Por exemplo, é necessária uma agulha para raquianestesia com cerca de 90 mm de comprimento.
- e) Repetir os passos (b), (c) e (d) para cada um dos frascos para injetáveis restantes, após as células de um frasco terem sido injetadas.

## 2. Injeção

Devem ser utilizados dois dos frascos para injetáveis para as aberturas internas e os restantes dois para injeção ao longo das paredes dos tratos fistulosos (através das aberturas externas). Após inserir a ponta da agulha em cada local de injeção pretendido, efetuar uma ligeira aspiração para evitar uma administração intravascular.

- a) Injeção em redor das aberturas internas dos tratos fistulosos: inserir a agulha através do ânus e proceder da seguinte forma:
  - Se existir uma única abertura interna, injetar o conteúdo de cada um dos dois frascos para injetáveis (um a seguir ao outro) em pequenos depósitos dentro do tecido que rodeia a abertura interna única.
  - Se existirem duas aberturas internas, injetar o conteúdo do primeiro dos dois frascos para injetáveis em pequenos depósitos dentro do tecido que rodeia uma das aberturas internas. Em seguida, injetar o conteúdo do segundo frasco para injetáveis em pequenos depósitos dentro do tecido que rodeia a segunda abertura interna.
- b) Injeção ao longo das paredes dos tratos fistulosos: inserir a agulha através das aberturas externas e, a partir do lúmen das fistulas:
  - Se existir uma única abertura externa, injetar separadamente o conteúdo de cada um dos frascos para injetáveis restantes superficialmente dentro do tecido das paredes, ao longo do comprimento dos tratos fistulosos, fazendo pequenos depósitos da suspensão celular.
  - Se existirem duas ou três aberturas externas, injetar o conteúdo dos dois frascos para injetáveis restantes equitativamente entre os tratos associados. O procedimento para injeção ao longo das paredes dos tratos fistulosos deve ser efetuado com base no conhecimento prévio da anatomia e da topologia dos mesmos, conforme determinado durante a caracterização das fistulas. Certificar-se de que as células não são injetadas no lúmen dos tratos fistulosos para evitar fuga de células.

Massajar suavemente a área em redor das aberturas externas durante 20-30 segundos e cobrir as aberturas externas com um penso estéril.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao medicamento, a soro bovino ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Alofisel pode conter vestígios de gentamicina ou benzilpenicilina e de estreptomicina. Isto deve ser levado em consideração em doentes com hipersensibilidade conhecida a estas classes de antibióticos.

Não é recomendada anestesia local devido ao efeito desconhecido dos anestésicos locais nas células injetadas (*ver secção 4.2*).

A injeção de qualquer substância que não cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (por exemplo, peróxido de hidrogénio, azul de metileno, soluções iodadas ou de soluções hipertónicas de glicose) (*ver secção 4.2 e secção 4.5*) através dos tratos fistulosos não é permitida antes, durante ou após a injeção de Alofisel, pois podem comprometer a viabilidade das células e, por conseguinte, podem afetar a eficácia do tratamento.

Alofisel é indicado apenas para injeção no tecido do trato fistuloso conforme descrito na secção 4.2. Alofisel não pode ser administrado com uma agulha mais fina do que 22G. As agulhas de diâmetro inferior podem causar rutura das células durante a injeção e podem comprometer a viabilidade das células e, por conseguinte, afetar a eficácia do tratamento.

Como Alofisel é uma terapêutica com células estaminais vivas, não pode ser esterilizado e, por conseguinte, pode conter material biológico potencialmente infetado, embora o risco seja considerado baixo e controlado durante o fabrico. Os doentes devem ser seguidos quanto a potenciais sinais de infeção após a administração.

#### Reações ao condicionamento

O condicionamento de fistulas foi associado a proctalgia e dor relacionada com a intervenção (*ver secção 4.8*).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*.

Estudo de interação *in vitro* demonstraram que a viabilidade celular e a função imunomoduladora de Alofisel não são afetadas pela presença de concentrações clinicamente relevantes de terapêuticas convencionais para a doença de Crohn (infiximab, metotrexato e azatioprina).

A injeção de qualquer substância que não cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (por exemplo, peróxido de hidrogénio, azul de metileno, soluções iodadas ou de soluções hipertónicas de glicose) (*ver secção 4.2 e secção 4.5*) através dos tratos fistulosos e a utilização de anestesia local não são recomendadas devido ao efeito desconhecido nas células injetadas (*ver secção 4.4*).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de darvadstrocel em mulheres grávidas.

Não existem estudos em animais disponíveis relativamente à toxicidade reprodutiva (*ver secção 5.3*).

Darvadstrocel não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

#### Amamentação

Como medida de precaução, não é recomendada a administração de darvadstrocel durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de darvadstrocel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento mais frequentes foram abscesso anal (Alofisel: 19,4% dos doentes; grupo controlo: 13,7% dos doentes), proctalgia (Alofisel: 14,6% dos doentes; grupo controlo: 11,8% dos doentes) e fístula anal (Alofisel: 10,7% dos doentes; grupo controlo: 7,8% dos doentes).

##### Lista tabelada das reações adversas

A seguinte listagem das reações adversas é baseada na experiência de ensaios clínicos e é apresentada por classes de sistemas de órgãos. A frequência das reações adversas é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Abcesso anal
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Proctalgia*
	Frequentes	Fístula anal
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Dor relacionada com a intervenção*

\*Reações ao condicionamento que ocorreram até sete dias após a limpeza da fistula para a administração do tratamento.

##### Descrição de reações adversas selecionadas

###### Abcesso anal

Até à Semana 52, 20 (19,4%) e 14 (13,7%) doentes desenvolveram 21 e 19 acontecimentos adversos do tipo abscesso anal nos grupos de Alofisel e de controlo, respetivamente, dos quais 4 e 5 acontecimentos adversos nos respetivos grupos (3,9% doentes em ambos os grupos) foram de intensidade grave. Até à Semana 104, 15 (14,6%) e 8 (7,8%) doentes desenvolveram 15 e 9 acontecimentos adversos graves do tipo abscesso anal nos grupos de Alofisel e de controlo, respetivamente.

###### Proctalgia

Até à Semana 52, 15 (14,6%) e 12 (11,8%) doentes desenvolveram 20 e 17 acontecimentos adversos do tipo proctalgia nos grupos de Alofisel e de controlo, respetivamente; nenhum destes acontecimentos foi grave em qualquer grupo até à Semana 104. Nenhum doente do grupo de Alofisel teve acontecimentos de proctalgia de intensidade grave e 3,9% doentes do grupo controlo tiveram 4 acontecimentos.

###### Fístula anal

Até à Semana 52, 11 (10,7%) e 8 (7,8%) doentes desenvolveram 12 e 8 acontecimentos adversos do tipo fístula anal nos grupos de Alofisel e de controlo, respetivamente; nenhum destes acontecimentos foi de intensidade grave. Até à Semana 104, 5 (4,9%) e um ( $< 1,0\%$ ) doentes desenvolveram 5 e 1 acontecimentos adversos do tipo fístula anal grave nos grupos de Alofisel e de controlo, respetivamente.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não foi comunicado qualquer caso de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: {ainda não atribuído}, código ATC: {ainda não atribuído}.

#### Mecanismo de ação

O darvadstrocel contém células estaminais adiposas expandidas (eASC), que demonstram efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios em locais de inflamação.

As fistulas anais normalmente apresentam-se como fissuras que penetram no lúmen intestinal e na superfície da pele perianal e caracterizam-se por inflamação local que é exacerbada por infeções bacterianas e contaminação fecal. Na área inflamada ocorre infiltração de linfócitos ativados e a libertação local de citocinas inflamatórias.

As citocinas inflamatórias, em particular o IFN- $\gamma$  libertado pelas células imunitárias ativadas (ou seja, os linfócitos), ativam as eASC. Uma vez ativadas, as eASC impedem a proliferação dos linfócitos ativados e reduzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Esta atividade imunorreguladora reduz a inflamação, o que pode permitir que os tecidos em redor do trato fistuloso cicatrizem.

#### Efeitos farmacodinâmicos

No estudo ADMIRE-CD, 63/103 da população de doentes tratados com eASC foram analisados para a presença de anticorpos dador-específicos (DSA; donor-specific antibodies) no início e na semana 12. Na semana 12, 23/63 (36%) demonstrou produção de anticorpos anti-dador. Dos doentes com DSA na Semana 12, 7/23 (30%) já não tinham DSA na Semana 52. Foi observada ausência de geração de DSA *de novo* entre a Semana 12 e a Semana 52. Não foi observada associação entre os resultados dos DSA e a segurança ou eficácia até à Semana 52 no subgrupo testado.

#### Eficácia clínica

A eficácia de Alofisel foi avaliada no estudo ADMIRE-CD. Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de Alofisel para o tratamento de fistulas perianais complexas em doentes com doença de Crohn.

Foi aleatorizado um total de 212 doentes e 205 doentes receberam uma injeção local de Alofisel 120 milhões de células ou de placebo segundo um desenho de 1:1. Os doentes tinham fistulas perianais complexas supurativas com resposta inadequada a, pelo menos, um dos seguintes tratamentos: antibióticos, imunossuppressores ou anti-TNF. Durante o estudo era permitida a utilização concomitante de doses estáveis de imunossuppressores (18% dos doentes) ou de anti-TNF (33%) ou de ambos (28%).

O parâmetro de avaliação principal era a remissão combinada na Semana 24 após o tratamento do estudo, definida com o encerramento clínico de todas as fistulas tratadas (ausência de supuração apesar de compressão suave com os dedos) e ausência de coleção (> 2 cm)

confirmada por RM centralizada em ocultação. Os parâmetros secundários principais foram definidos como remissão clínica (encerramento clínico de todas as fístulas tratadas) e resposta clínica (encerramento clínico de, pelo menos, 50% de todas as fístulas tratadas) na Semana 24. Além disso, foi efetuado um seguimento de longa duração até à Semana 52.

	Grupo de Alofisel (Alofisel+cuidados normais*) N = 103	Grupo controlo (Placebo+cuidados normais*) N = 102	Valor P
Remissão combinada na Semana 24 (% de doentes)	52	35	0,019
Remissão combinada na Semana 52 (% de doentes)	56	38	0,009

\* Incluindo drenagem de abscessos, colocação/remoção de *setons* (sedenhos), curetagem, sutura de aberturas internas e tratamentos médicos

Os resultados dos parâmetros de avaliação secundários principais mostram que a proporção de doentes com remissão clínica na Semana 24 foi de 55% no grupo de Alofisel e de 42% no grupo controlo ( $p = 0,052$ ) e que os valores correspondentes para a resposta foram de 69% e 55% ( $p = 0,039$ ).

A proporção de doentes com remissão clínica na Semana 52 foi de 59% no grupo de Alofisel e de 41% no grupo controlo ( $p = 0,012$ ) e os valores correspondentes para a resposta foram de 66% e 55% ( $p = 0,114$ ). Num número limitado de doentes seguidos até à Semana 104, a remissão clínica na Semana 104 foi de 56% no grupo de Alofisel e de 40% no grupo controlo. No grupo de Alofisel, o número de doentes que teve remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 2,9% (3/103), enquanto o número de doentes sem remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 9,7% (10/103).

No grupo controlo, o número de doentes que teve remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 4,9% (5/102), enquanto o número de doentes sem remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 2,9% (3/102).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Alofisel em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de fístulas anais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O medicamento destina-se a injeção local.

A natureza e a utilização clínica prevista do darvadstrocel são tais, que os estudos convencionais de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) não são aplicáveis.

Foram realizados estudos de biodistribuição em modelos pré-clínicos com o objetivo de avaliar a persistência das eASC no local de injeção e a sua potencial migração para outros tecidos ou sistemas de órgãos. Após injeção perianal e intrarretal de eASC humanas em ratos atímicos, estavam presentes células no reto e no jejuno no local de injeção durante, pelo menos, 14 dias e eram indetetáveis após 3 meses. As eASC não estavam presentes em qualquer um dos tecidos analisados após 3 meses ou 6 meses.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento para o darvadstrocel porque os estudos de biodistribuição pré-clínicos indicaram ausência de migração



e de integração das eASC nos órgãos reprodutivos após a administração de eASC através de vias diferentes.

O efeito da expansão *ex vivo* na estabilidade genética das células foi avaliada *in vitro* sem qualquer indicação de potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (contendo aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono).

Albumina humana.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

72 horas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar entre 15 °C e 25 °C.

Manter sempre o medicamento dentro da embalagem exterior e dentro do recipiente de expedição até à sua administração, para manter a temperatura necessária.

Conservar o recipiente afastado do calor e de fontes diretas de luz e não refrigerar ou congelar.

Não irradiar ou esterilizar de outra forma.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação**

Alofisel é fornecido como uma dose de tratamento dividida por 4 frascos para injetáveis de vidro de Tipo I. Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de suspensão de eASC e é fechado com uma rolha de borracha e um selo do tipo "flip-off". Os frascos para injetáveis estão dispostos dentro de uma embalagem de cartão.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Alofisel não deve ser filtrado ou administrado utilizando uma agulha mais fina que 22G (*ver Secção 4.4*).

Imediatamente antes da utilização, Alofisel deve ser ressuscitado, batendo suavemente no fundo do frasco para injetáveis até se obter uma suspensão homogénea, evitando a formação de bolhas. Para mais informações sobre a utilização de Alofisel, ver secção 4.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1261/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23 de março de 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Alofisel em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional competente.

O objetivo do programa educativo é fornecer informação sobre como administrar corretamente o medicamento, de modo a minimizar o risco de erros de medicação e para aumentar a consciencialização relativamente à potencial transmissão de agentes infecciosos.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Alofisel é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que possam manusear e administrar Alofisel tenham acesso ao material educacional para profissionais de saúde.

- **O material educacional para profissionais de saúde** deve conter:
  - O Resumo das Características do Medicamento
  - Guia para os farmacêuticos com instruções sobre a receção e conservação apropriadas de Alofisel.
  - Guia, sob a forma de um vídeo, para os cirurgiões e outros profissionais de saúde envolvidos na preparação e administração de Alofisel.
  - Guia para os cirurgiões e outros profissionais de saúde com a descrição do modo de administração
  - Guia para os profissionais de saúde fornecendo informação sobre o potencial para contaminação microbiana e conselhos sobre os passos a seguir no caso de ser identificada uma cultura positiva.
  
- Devem conter os seguintes elementos chave:
  - Informação relevante sobre o risco de erros de medicação e o potencial para transmissão de agentes infecciosos e pormenores sobre como os minimizar, incluindo instruções para a receção, conservação e administração (ou seja, condicionamento de fístulas, preparação e injeção).
  - Instruções sobre como gerir erros de medicação e transmissão de agentes infecciosos.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a fazer o seguimento sobre a eficácia do Alofisel, o detentor da AIM deverá submeter os resultados de um estudo de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de Cx601-030 que investiga a administração isolada de Cx601 para tratamento de fístulas perianais complexas nos doentes com a doença de Crohn.	Relatório final à EMA: T2/T3 2022

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ALOFISEL 5 milhões de células/ml suspensão injetável  
darvadstrocel

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Este medicamento contém células de origem humana. Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de uma suspensão de 30 milhões de darvadstrocel.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) e albumina humana.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável

1 dose consiste de 4 frascos para injetáveis de 6 ml (24 ml no total)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Injeção

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {XX-XXX-XXXX às XX:XX CET}



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar entre 15 °C e 25 °C.  
Não refrigerar ou congelar.  
Conservar na embalagem de origem.  
Não irradiar ou esterilizar de outra forma.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1261/001

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote {XXXXXX-XXXXX-XXX}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE VIDRO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

ALOFISEL 5 milhões de células/ml suspensão injetável  
darvadstrocel  
Injeção

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {XX-XXX-XXXX às XX:XX CET}

**4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

6 ml  
30 milhões de células

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Alofisel 5 milhões de células/ml suspensão injetável darvadstrocel**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou cirurgião.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou cirurgião. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Alofisel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Alofisel
3. Como é administrado Alofisel
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alofisel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Alofisel e para que é utilizado**

Alofisel é um medicamento utilizado para o tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn (uma doença que causa inflamação do intestino) quando os outros sintomas da doença estão controlados ou são de intensidade ligeira. As fístulas perianais são canais anormais que ligam partes do intestino grosso (reto e ânus) à pele junto ao ânus, podendo desta forma surgir uma ou mais aberturas perto do ânus. As fístulas perianais são descritas como sendo complexas se tiverem múltiplos canais e aberturas, se penetrarem profundamente no corpo ou se estiverem associadas a outras complicações, tais como acumulações de pus (líquido infetado, também designado por abscesso). As fístulas perianais podem causar dor, irritação e corrimento purulento através das aberturas na pele.

Alofisel é utilizado quando as fístulas não responderam suficientemente bem ao tratamento anterior. Quando é injetado perto das fístulas perianais, Alofisel reduz a inflamação, aumentando a probabilidade de as fístulas sararem.

Alofisel será utilizado após preparação adequada da fístula, ver secção 3.

A substância ativa de Alofisel é o darvadstrocel que é composto por células estaminais colhidas do tecido gordo de um dador adulto saudável (as chamadas células estaminais alogénicas) e, em seguida, cultivadas num laboratório. As células estaminais adultas são um tipo especial de células que se encontram em muitos tecidos adultos, e cuja principal função é reparar os tecidos onde se encontram.

#### **2. O que precisa de saber antes de receber Alofisel**

##### **Não pode receber Alofisel**

- se tem alergia ao Alofisel, a soro bovino ou a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou cirurgião antes de receber Alofisel.

Alofisel pode conter vestígios de gentamicina ou benzilpenicilina e de estreptomicina (antibióticos). Isto deve ser levado em consideração se for alérgico a estes antibióticos, pois eles são utilizados no processo de fabrico deste medicamento.

Alofisel é uma terapêutica à base de células vivas e, por isso, o produto final não pode ser esterilizado. O produto é verificado em diferentes fases durante o seu fabrico para garantir que está isento de infeções. Como a verificação final ocorre imediatamente antes de Alofisel ser enviado para o hospital, os resultados desta última verificação são desconhecidos quando o medicamento lhe é administrado. No caso improvável de os resultados detetarem uma infeção, a equipa responsável pelo seu tratamento será informada e irá, por sua vez, dizer-lhe se necessita de fazer análises clínicas ou de tratamento para a infeção. Se depois do procedimento se sentir doente ou tiver febre, informe o seu médico o mais rapidamente possível.

### **Crianças e adolescentes**

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes (ou seja, com menos de 18 anos de idade) porque os potenciais benefícios e riscos são desconhecidos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico/cirurgião antes de receber este medicamento. O tratamento com Alofisel não é recomendado durante a gravidez ou durante a amamentação. As mulheres em idade fértil devem usar uma contraceção eficaz durante o tratamento com Alofisel.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Alofisel afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas.

### **Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

## **3. Como é administrado Alofisel**

Poderá ter tido uma consulta inicial com o cirurgião 2 a 3 semanas antes da administração de Alofisel. As informações que se seguem estão relacionadas com o dia em que Alofisel lhe é administrado.

Alofisel é injetado por um cirurgião no tecido do trato fistuloso.

A dose recomendada é de 120 milhões de células.

Antes do tratamento com Alofisel irá receber um anestésico.

Assim que tenha sido anestesiado (anestesia geral ou regional), o cirurgião irá:

- limpar as fístulas com água salgada e remover todo o tecido cicatricial.
- coser as aberturas internas das fístulas.
- injetar Alofisel. Metade da dose será injetada dentro do tecido em redor das aberturas internas das fístulas e a outra metade da dose no tecido das paredes ao longo das fístulas.
- massajar suavemente durante 20 a 30 segundos a área onde a fistula abre na pele perto do ânus.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou cirurgião.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns dos efeitos indesejáveis do tratamento com Alofisel estão relacionados com o processo de limpeza das fístulas. Em geral, estes efeitos secundários são bastante ligeiros e desaparecem nos dias a seguir ao procedimento de limpeza das fístulas.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 doentes):

- abcesso anal
- fístula anal
- proctalgia (dor no reto ou no ânus)
- dor relacionada com a intervenção (dor após a limpeza da fístula)

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou cirurgião. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Alofisel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

Não conservar acima de 25 °C ou a temperatura inferior a 15 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter o medicamento dentro da embalagem de cartão.

Alofisel não pode ser irradiado ou esterilizado de outra forma.

Como este medicamento irá ser utilizado durante uma cirurgia, o pessoal do hospital é responsável pela correta conservação do medicamento antes e durante a sua utilização, bem como pela sua correta eliminação.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de Alofisel

- A substância ativa de Alofisel é o darvadstrocel que consiste em células estaminais adultas obtidas de tecido gordo de um dador adulto saudável e que foram posteriormente cultivadas (expandidas) em laboratório e fornecidas com uma concentração de 5 milhões de células por mililitro em frascos para injetáveis contendo, cada um, 6 mililitros, ou seja, 30 milhões de células por frasco para injetáveis.
- São utilizados dois excipientes para conservar as células: um é um líquido chamado meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) que contém nutrientes para as células (aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono) e o outro é albumina humana, que é uma proteína natural existente no corpo humano.

**Qual o aspeto de Alofisel e conteúdo da embalagem**

Alofisel é uma suspensão injetável. Durante a expedição, as células poderão ter-se depositado no fundo dos frascos para injetáveis, formando um sedimento, e será necessário ressuspendê-las. Depois das células terem sido ressuspendidas (batendo suavemente com as mãos), Alofisel é uma suspensão homogénea branca a amarelada.

Alofisel é fornecido para um doente individual. Uma dose individual de Alofisel é composta por 4 frascos para injetáveis de vidro contendo, cada um, 6 mililitros de Alofisel dispostos dentro de uma embalagem de cartão.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

**Fabricante**

TiGenix S.A.U.  
C/Marconi 1  
Parque Tecnológico de Madrid  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Espanha  
Tel.: +34 91 804 92 64  
Fax: +34 91 804 92 63  
[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

**Este folheto foi revisto pela última vez em <MM/AAAA>**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.