

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Alofisel 5×10^6 celler/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Alofisel (darvadstrocel) är expanderade humana allogena mesenkymala stamceller extraherade från fettvävnad hos vuxna donatorer (expanded adipose stem cells, eASC).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 30×10^6 celler (eASC) i 6 ml suspension, motsvarande en koncentration på 5×10^6 celler/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension (injektion)

Cellsuspensionen kan ha lagt sig på injektionsflaskans botten och bildat ett sediment. Efter försiktig resuspension är läkemedlet en vit till gulaktig homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alofisel är indicerat för behandling av vuxna patienter med komplexa perianala fistlar och inaktiv/lindrig luminal Crohns sjukdom, där fistlar inte har svarat tillfredställande på minst en konventionell eller en biologisk behandling. Alofisel ska endast användas efter förbehandling av fistlarna (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Alofisel ska endast administreras av specialisläkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av de tillstånd för vilka Alofisel är indicerat.

Dosering

En engångsdos av darvadstrocel består av 120×10^6 celler som tillhandahålls i 4 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska innehåller 30×10^6 celler i 6 ml suspension. Hela innehållet i de 4 injektionsflaskorna måste administreras för behandling av upp till två inre öppningar och upp till tre yttre öppningar. Med en dos på 120×10^6 celler går det därmed att behandla upp till tre fistelområden med öppningar till det perianala området.

Effekten och säkerheten med upprepad administrering av Alofisel har inte fastställts.

Särskilda populationer

Äldre

Data från användning av darvadstrocel hos äldre patienter är begränsade. Med tanke på att darvadstrocel är cellbaserat och administreras lokalt förväntas dock inte darvadstrocels nytta-riskprofil skilja sig hos äldre patienter jämfört med vad som observeras hos andra patienter. Ingen dosjustering är därför nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Data från användning av darvadstrocel hos patienter med nedsatt leverfunktion är inte tillgängliga. Med tanke på att darvadstrocel är cellbaserat och administreras lokalt förväntas dock inte darvadstrocels nytta-riskprofil skilja sig hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med vad som observeras hos patienter utan leverfunktionsnedsättning. Ingen dosjustering är därför nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Data från användning av darvadstrocel hos patienter med nedsatt njurfunktion är inte tillgängliga. Eftersom darvadstrocel är cellbaserat och administreras lokalt förväntas dock inte darvadstrocels nytta-riskprofil skilja sig hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med vad som observeras hos patienter utan njurfunktionsnedsättning. Ingen dosjustering är därför nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för darvadstrocel för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För injektion i vävnaden runt fistelgången i en kirurgisk miljö under anestesi (generell eller regional, se avsnitt 4.4) enligt beskrivning nedan.

Enligt standardbehandlingen av komplexa perianala fistlar ska patientens fistlar undersökas före administrering av läkemedlet. Minst 2-3 veckor innan administrering rekommenderas förberedande åtgärder bestående av undersökning (under anestesi) av anatomin (antal fistlar och öppningar), topografien (omfattning och förhållande till sfinktrar och andra bäckenmuskler), andra potentiella komplikationer (såsom abscesser) och huruvida lokal slemhinnesjukdom är lindrig eller inaktiv. Noggrant kyrettagage av alla fistelgångar, särskilt områdena runt de inre öppningarna, med hjälp av metallkyrett rekommenderas. Vid en abscess krävs snittning och dränage, och setoner ska om lämpligt sättas in i enlighet med rutinmässiga kirurgiska metoder. Innan administrering av darvadstrocel bokas in måste kirurgen försäkra sig om att det inte föreligger några abscesser.

Omedelbart innan Alofisel administreras ska fistelgångarna förbehandlas enligt följande:

- a) Eventuella setoner som satts in måste tas bort.
- b) Lokalisera de inre öppningarna. För detta rekommenderas injicering av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) genom de yttre öppningarna tills det kommer ut genom de inre öppningarna. Inga andra substanser, såsom väteperoxid, metylenblått, jodlösningar eller hypertona glukoslösningar får sprutas igenom fistelgångarna eftersom dessa preparat försvagar livskraften hos cellerna som ska injiceras (se avsnitt 4.4 samt avsnitt 4.5).
- c) Utför ett noggrant kyrettagage av alla fistelgångar, särskilt i områdena runt de inre öppningarna, med hjälp av en metallkyrett.
- d) Förslut de inre öppningarna genom att suturera.

Efter förbehandling av fistelgångarna ska Alofisel administreras enligt följande två steg:

1. Förberedelse
 - a) Bekräfta Alofisels utgångsdatum; ta därefter ut injektionsflaskorna ur den yttre förpackningen.

- b) Resuspendera cellerna genom att försiktigt knacka på injektionsflaskans botten så att en homogen suspension erhålls, utan att det bildas bubblor. Varje injektionsflaska ska användas omedelbart efter resuspension för att förhindra att cellerna sedimenterar.
- c) Ta av locket på injektionsflaskan, vänd försiktigt injektionsflaskan uppochner och aspirera försiktigt hela innehållet med hjälp av en spruta med en konventionell nål inte mindre än av storlek 22G (se avsnitt 4.4).
- d) Byt ut nålen mot en längre nål, även den minst av storlek 22G, så att de avsedda injektionsställena kan nås. En nål för spinal anestesi med en längd på cirka 90 mm föreslås.
- e) Upprepa steg (b), (c) och (d) för varje injektionsflaska när cellerna från en injektionsflaska har injicerats.

2. Injektion

Två av injektionsflaskorna ska användas för de inre öppningarna och de återstående två injektionsflaskorna för injektion längs fistelgångarnas väggar (via yttre öppningar). En svag aspiration ska göras när nålspetsen har förts in i varje avsett injektionsställe, för att undvika intravaskulär administrering.

- a) Injektion runt fistelområdenas inre öppningar; för in nålen genom ändtarmen och fortsatt enligt följande:
 - Om det endast finns en inre öppning, injicera innehållet i var och en av de två injektionsflaskorna (en efter den andra) i små ansamlingar i vävnaden som omger öppningen.
 - Om det finns två inre öppningar, injicera innehållet i den första av två injektionsflaskor i små ansamlingar i vävnaden som omger den ena inre öppningen. Injicera sedan innehållet i den andra injektionsflaskan i små ansamlingar i vävnaden runt den andra inre öppningen.
- b) Injektion längs fistelgångarnas väggar; för in nålen genom de yttre öppningarna och, inifrån fistelns lumen:
 - Om det endast finns en yttre öppning, injicera innehållet i var och en av de två återstående injektionsflaskorna ytligt i vävnaden längs med hela fistelgångarna så att små ansamlingar av cellsuspensionen bildas.
 - Om det finns två eller tre yttre öppningar, injicera hela innehållet i de två återstående injektionsflaskorna, jämnt fördelat mellan de sammanhängande gångarna.

Injektionen längs fistelgångarnas väggar ska utföras baserat på tidigare kunskaper om fistelgångarnas anatomi och topografi, som fastställts under förbehandlingen av fisteln. Säkerställ att celler inte injiceras i fistelgångarnas lumen för att undvika läckage av celler.

Massera området runt de yttre öppningarna mjukt i 20–30 sekunder och täck den yttre öppningen med ett sterilt förband.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot bovint serum eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Spårbarhetskraven för cellbaserade läkemedel för avancerad terapi ska tillämpas. För att säkerställa spårbarhet måste läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer samt namnet på patienten som behandlas bevaras i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Allmänt

Alofisel kan innehålla spår av antingen gentamicin eller bensylpenicillin och streptomycin. Detta ska beaktas hos patienter med känd överkänslighet mot dessa grupper av antibiotika.

Lokalbedövning rekommenderas inte på grund av att effekten av lokalbedövningsmedel på de injicerade cellerna inte är känd (se avsnitt 4.2).

Injektion av någon annan substans än natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (t.ex. väteperoxid, metylenblått, jodlösningar eller hypotona glukoslösningar) (se avsnitt 4.2 samt avsnitt 4.5) genom fistelgångarna är inte tillåtet före, under eller efter injektion av Alofisel eftersom dessa kan påverka cellernas kvalitet och därmed påverka behandlingens effekt.

Alofisel får inte administreras med en nål tunnare än 22G. Tunnare nålar kan orsaka cellupplösning under injektion och kan påverka cellernas kvalitet och därmed påverka behandlingens effekt.

Överföring av ett smittsamt ämne

Eftersom Alofisel är en behandling med levande stamceller kan det inte steriliseras, och därmed föreligger en risk för överföring av smittsamma ämnen, även om risken anses vara låg och kontrollerad under tillverkningsprocessen. Sjukvårdspersonal som administrerar darvadstrocel måste därför övervaka patienten med avseende på tecken och symtom på infektioner efter behandling, och vid behov ge lämplig behandling.

Förbehandlingsreaktioner

Förbehandling av fistlar har förknippats med proktalgi och med smärta i samband med behandling (se avsnitt 4.8).

Donation av blod, organ, vävnader och celler

Patienter som behandlas med Alofisel får inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier *in vivo* har genomförts.

Interaktionsstudier *in vitro* har visat att cellernas kvalitet och Alofisels immunmodulerande funktion inte påverkas av kliniskt signifikanta koncentrationer av konventionella behandlingar mot Crohns sjukdom (influximab, metotrexat och azatioprin).

Injicering av någon annan substans än natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (t.ex. väteperoxid, metylenblått, jodlösningar eller hypotona glukoslösningar) (se avsnitt 4.2 samt avsnitt 4.4) genom fistelgångarna eller lokalbedövning rekommenderas inte på grund av att effekten på de injicerade cellerna inte är känd. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av darvadstrocel hos gravida kvinnor.

Djurstudier med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter är inte tillgängliga (se avsnitt 5.3).

Darvadstrocel rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om darvadstrocel utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Beslut behöver fattas om amningen ska avbrytas eller om kvinnan ska avbryta/avstå från behandling med Alofisel, baserat på fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Darvadstrocel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen som förekom under behandling var analabscess (Alofisel: 19,4 % av patienterna; kontrollgrupp: 13,7 % av patienterna), proktalgi (Alofisel: 14,6 % av patienterna; kontrollgrupp: 11,8 % av patienterna) och analfistel (Alofisel: 10,7 % av patienterna; kontrollgrupp: 7,8 % av patienterna).

Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska studier och efter godkännande för försäljning och är ordnade efter systemorganklass. Biverkningarna är listade med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Analabscess
Magtarmkanalen	Vanliga	Proktalgi*
	Vanliga	Analfistel
Skador och förgiftning och behandlingskomplikationer	Vanliga	Smärta i samband med behandling*

* Förbehandlingsreaktion förekommer i upp till sju dagar efter förbehandling av fistel inför behandling.

Beskrivning av valda biverkningar

Analabscess

Fram till vecka 52 fick 20 (19,4 %) respektive 14 (13,7 %) patienter 21 och 19 analabscesser i Alofisel- respektive kontrollgruppen, av vilka 4 och 5 analabscesser i respektive grupp (3,9 % patienter i båda grupperna) var av svår intensitet. Fram till vecka 104 fick 15 (14,6 %) respektive 8 (7,8 %) patienter 15 och 9 allvarliga analabscesser i Alofisel- respektive kontrollgruppen.

Proktalgi

Fram till vecka 52 fick 15 (14,6 %) respektive 12 (11,8 %) patienter 20 respektive 17 proktalgier i Alofisel- respektive kontrollgruppen. Ingen av dessa proktalgier var allvarlig i någon grupp fram till vecka 104. Inga patienter i Alofiselgruppen hade proktalgi av svår intensitet och i kontrollgruppen hade 3,9 % av patienter 4 proktalgier.

Analfistel

Fram till vecka 52 fick 11 (10,7 %) respektive 8 (7,8 %) patienter 12 och 8 analfistlar i Alofisel- respektive kontrollgruppen. Inga av dessa var av svår intensitet. Fram till vecka 104 fick 5 (4,9 %) respektive 1 (< 1,0 %) patienter 5 respektive 1 allvarliga analfistlar i Alofisel- respektive kontrollgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data beträffande överdosering av Alofisel är tillgängliga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX08.

Verkningsmekanism

Darvadstrocel innehåller expanderade adiposa stamceller (eASC), vilka har immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter vid inflammationsställen.

Analfistlar manifesteras vanligen som fissurer som penetrerar tarmlumen och perianal hudyta, och kännetecknas av lokal inflammation som förvärras av bakteriella infektioner och fekal kontaminering. I inflammerade områden förekommer infiltration av aktiverade lymfocyter och lokal frisättning av inflammatoriska cytokiner.

Inflammatoriska cytokiner, särskilt IFN- γ frisatta av aktiverade immunceller (dvs lymfocyter), aktiverar eASC. När de aktiverats försämrar eASC proliferation av aktiverade lymfocyter och minskar frisättningen av proinflammatoriska cytokiner. Denna immunreglerande aktivitet minskar inflammation, vilket kan tillåta vävnad runt fistelgången att läka.

Farmakodynamisk effekt

I studien ADMIRE-CD analyserades 63 av 103 av den eASC-behandlade patientpopulationen med avseende på förekomst av donatorspecifika antikroppar (DSA) vid baseline och vecka 12. Vid vecka 12 visade 23 av 63 (36 %) produktion av antikroppar mot donatorn. Av patienter med DSA vecka 12 hade 7 av 23 (30 %) eliminerat DSA vecka 52. Avsaknad av *de novo* DSA-bildning observerades mellan vecka 12 och vecka 52. Inget samband mellan DSA-resultat och säkerhet eller effekt fram till vecka 52 sågs i den undersökta delmängden.

Klinisk effekt

Effekten av Alofisel undersöktes i studien ADMIRE-CD. Detta var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter klinisk studie med parallella grupper för att utvärdera effekt och säkerhet för Alofisel för behandling av komplexa perianala fistlar hos patienter med Crohns sjukdom.

Totalt 212 patienter randomiserades och 205 patienter fick en lokal injektion av antingen darvadstrocel 120×10^6 celler eller placebo (1:1). Patienter hade genomgått dränering av komplexa perianala fistlar som inte svarat tillfredställande på minst en av följande behandlingsformer: antibiotika,

immunsuppressiva medel eller anti-TNF. Samtidig användning av stabila doser av immunsuppressiva medel (18 % av patienterna) eller anti-TNF (33 %) eller båda (28 %) tilläts under studien.

Det primära effektmåttet var kombinerad remission vecka 24 efter studiebehandling, definierad som klinisk stängning av alla behandlade fistlar (inget dränage trots försiktig kompression med finger) och ingen kaviteter (> 2 cm) bekräftad med blindad central MR-undersökning. De viktigaste sekundära effektmåtten definierades som klinisk remission (klinisk stängning av alla behandlade fistlar) och kliniskt svar (klinisk stängning av minst 50 % av alla behandlade fistlar) vecka 24. Utöver detta gjordes en långtidsuppföljning fram till vecka 52.

	Alofiselgruppen (Alofisel + standardbehandling*) n = 103	Kontrollgrupp (Placebo + standardbehandling*) n = 102	P-värde
Kombinerad remission vecka 24 (% patienter)	52	35	0,019
Kombinerad remission vecka 52 (% patienter)	56	38	0,009

* Inklusive abscessdränage, insättning/borttagning av seton, kyrettag, suturering av inre öppningar och medicinska behandlingar

Resultat av de viktigaste sekundära effektmåtten visar att andelen patienter med klinisk remission vecka 24 var 55 % i Alofiselgruppen och 42 % i kontrollgruppen ($p = 0,052$) och motsvarande resultat för respons var 69 % och 55 % ($p = 0,039$).

Andelen patienter med klinisk remission vecka 52 var 59 % i Alofiselgruppen och 41 % i kontrollgruppen ($p = 0,012$) och motsvarande resultat för respons var 66 % och 55 % ($p = 0,114$). Hos ett begränsat antal patienter som följdes fram till vecka 104 sågs klinisk remission vecka 104 hos 56 % i Alofiselgruppen och hos 40 % i kontrollgruppen.

I Alofiselgruppen var antalet patienter med kombinerad remission vecka 24 och som därefter hade utvecklat analabscess/analfistel vecka 52 2,9 % (3/103), medan antalet patienter utan kombinerad remission vecka 24 som därefter hade utvecklat analabscess/analfistel vecka 52 var 9,7 % (10/103).

I kontrollgruppen var antalet patienter med kombinerad remission vecka 24 som hade utvecklat analabscess/analfistel vecka 52 4,9 % (5/102), medan antalet patienter utan kombinerad remission vecka 24 som hade utvecklat analabscess/analfistel vecka 52 var 2,9 % (3/102).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Alofisel för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av analfistel (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Darvadstrocels egenskaper och kliniska användningsområde är sådana att konventionella farmakokinetiska studier (absorption, distribution, metabolism och eliminering) inte är tillämpliga.

Biodistributionsstudier i prekliniska modeller utfördes i syfte att utvärdera eASC och dess fortlevnad vid injektionsstället och deras potentiella migration till andra vävnader eller organsystem. Efter perianal och intrarektal injektion av humant eASC på atymiska råttor fanns celler i rektum och jejunum vid injektionsstället i minst 14 dagar och gick inte att detektera efter 3 månader. eASC fanns inte i någon av de analyserade vävnaderna efter 3 månader eller 6 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Toxikologiska studier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling har inte genomförts för darvadstrocel eftersom prekliniska studier avseende biodistribution inte tyder på migration eller integration av eASC till reproduktionsorgan efter administrering av eASC via olika administreringsvägar.

Effekten av *ex vivo*-expansion på cellers genetiska stabilitet har utvärderats *in vitro* utan någon antydning om karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (innehållande aminosyror, vitaminer, salter och kolhydrater).
Humant albumin.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

72 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Förvara i transportlådan fram tills att läkemedlet ska användas, för att bibehålla erforderlig temperatur.

Förvara förpackningen i skydd mot värme och mot direkt ljus.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Får ej bestrålas eller steriliseras på annat sätt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Injektionsflaska av typ 1-glas. Varje injektionsflaska innehåller 6 ml eASC-suspension och är försluten med en gummipropp och ett snäpplock. Injektionsflaskorna är placerade i en kartong.

Förpackningsstorlek: 4 injektionsflaskor.

1 dos består av 4 injektionsflaskor à 6 ml (totalt 24 ml).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning före administrering

Alofisel får inte filtreras eller administreras med en tunnare nål än storlek 22G (se avsnitt 4.4).

Omedelbart före användning måste Alofisel resuspenderas genom att försiktigt knacka på injektionsflaskans botten så att en homogen suspension erhålls, utan att det bildas bubblor. För ytterligare information om användning av Alofisel se avsnitt 4.2.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid destruktion av läkemedlet

Ej använt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Alofisel (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt smittsamt avfall enligt gällande riktlinjer för hantering av material från människa.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1261/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23e mars 2018
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

TIGENIX, S.A.U.

C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spanien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

TIGENIX, S.A.U.

C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spanien

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Dublin 22, D22 XR57, Irland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Alofisel i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationell behörig myndighet om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive media för kommunikation, distributionsmodaliteter och alla övriga aspekter av programmet. Syftet med utbildningsprogrammet är att ge information om korrekt administrering av läkemedlet för att minimera risken för felaktig hantering och för att ge ökad medvetenhet om den potentiella överföringen av smittsamma ämnen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal, i alla medlemsstater i vilka Alofisel marknadsförs, som förväntas hantera och administrera Alofisel har tillgång till utbildningspaketet för hälso- och sjukvårdspersonal.

- **Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla:
 - Produktresumé
 - Guide till apotekspersonal med anvisningar om korrekt mottagande och förvaring av Alofisel.
 - Guide i form av en video för kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal som är involverade i beredning och administrering av Alofisel.
 - Guide till kirurger och annan hälso- och sjukvårdspersonal som beskriver administreringsmetoden.
 - Guide till hälso- och sjukvårdspersonal med information om risk för mikrobiell kontaminering och råd om åtgärder som ska vidtas då en positiv odling identifierats.
- Dessa ska innehålla följande huvudpunkter:
 - Relevant information om risk för felaktig läkemedelshantering och risk för överföring av smittsamma ämnen samt uppgifter om hur dessa minimeras, inklusive anvisningar gällande mottagande, förvaring och administrering (t.ex. förbehandling av fistel, beredning och injicering).
 - Instruktioner om hur man hanterar medicineringsfel och överföring av smittsamma preparat.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att kunna följa upp avseende effekten av Alofisel bör MAH skicka resultaten av en fas 3-, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie Cx601-0303 om en enda administrering av Cx601 för behandling av komplexa perianala fistlar i hos patienter Crohns sjukdom.	Slutlig rapport till EMA: 1Q/2Q 2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALOFISEL 5×10^6 celler/ml injektionsvätska, suspension
darvadstrocel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 30×10^6 celler i 6 ml suspension.
Innehåller celler med humant ursprung.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) och humant albumin. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension
1 dos består av 4 injektionsflaskor à 6 ml (totalt 24 ml)
 30×10^6 celler/6 ml
4 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15°C och 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Förvara i transportlådan fram tills att läkemedlet ska användas, för att bibehålla erforderlig temperatur.

Får ej bestrålas eller steriliseras på annat sätt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller humana celler. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande riktlinjer för hantering av avfall i form av material från människa.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1261/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA AV GLAS

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ALOFISEL 5×10^6 celler/ml injektion
darvadstrocel

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30×10^6 celler/6 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Alofisel 5 × 10⁶ celler/ml injektionsvätska, suspension darvadstrocel

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller kirurg.
- Om du får biverkningar, tala med kirurg eller läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Alofisel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Alofisel
3. Hur Alofisel ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alofisel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Alofisel är och vad det används för

Den aktiva ingrediensen i Alofisel är darvadstrocel vilket består av stamceller från fettvävnad från en frisk vuxen donator (s.k. allogena stamceller) och som sedan odlats i ett laboratorium. Stamceller är en särskild typ av celler som finns i många vävnader hos vuxna, vars främsta roll är att reparera vävnaden de har sitt ursprung i.

Alofisel är ett läkemedel som används för behandling av komplexa perianala fistlar hos vuxna patienter med Crohns sjukdom (en sjukdom som orsakar inflammation i tarmarna) när andra symtom på sjukdomen är under kontroll eller är lindriga. Perianala fistlar är onormala kanaler som förbinder delar av nedre tarmen (ändtarm och ändtarmsöppning) och huden nära ändtarmen, så att en eller fler öppningar uppträder nära ändtarmen. Perianala fistlar beskrivs som komplexa om de har flera kanaler eller öppningar, om de går djupt in i kroppen eller om de förknippas med andra komplikationer som t.ex. varansamlingar (infekterad vätska även benämnd som ”abscesser”). Perianala fistlar kan orsaka smärta, irritation och uttömning av var genom öppningar i huden.

Alofisel används när fistlarna inte har svarat tillfredställande på tidigare behandling. Alofisel injicerat nära de perianala fistlarna minskar inflammationen vilket ökar sannolikheten att fistlarna läker.

2. Vad du behöver veta innan du får Alofisel

Du får inte ges Alofisel

- om du är allergisk mot darvadstrocel, mot bovint serum (blodvätska från nötkreatur) eller något av innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller kirurg innan du får Alofisel.

Alofisel kan innehålla spår av antingen gentamicin eller bensylpenicillin och streptomycin (antibiotika). Detta ska beaktas om du är allergisk mot dessa antibiotika eftersom de används vid tillverkningen av läkemedlet.

Alofisel är en behandling med levande celler och det slutliga läkemedlet kan därmed inte steriliseras. Läkemedlet kontrolleras i olika skeden under tillverkning för att säkerställa att det är fritt från infektion. Eftersom den slutliga kontrollen sker precis innan Alofisel skickas till sjukhuset är resultaten från den sista kontrollen inte klara när det ges till dig. Om det osannolika inträffar att resultaten tyder på en infektion informeras vårdpersonalen som talar om för dig om du behöver laborietester eller behandlas för infektionen. Om du mår dåligt eller har feber efter ingreppet ska du informera läkaren så fort du kan.

Innan du får Alofisel kommer du att genomgå förbehandling av dina fistlar. Du kan känna smärta i ändtarmen eller vid ändtarmsöppningen, eller smärta efter förbehandlingen av fistlarna.

När du fått Alofisel får du inte ge blod eller donera organ, vävnader eller celler för transplantation.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt vid behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare/kirurg innan du använder detta läkemedel. Behandling med Alofisel rekommenderas inte under graviditet. Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandling med Alofisel.

Effekten av Alofisel på ammande kvinnor är inte känd, och det kan skada barn som ammas. Läkaren kommer att hjälpa dig att besluta om du ska sluta amma eller avbryta behandlingen med Alofisel, baserat på fördelen med amning för barnet och fördelen med Alofisel för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Alofisel påverkar sannolikt inte körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

3. Hur du får Alofisel

Alofisel kommer alltid att ges av sjukvårdspersonal.

Du kan ha haft ett inledande läkarbesök hos kirurgen 2-3 veckor innan Alofisel ska ges. Följande information gäller den dag då Alofisel ges.

Alofisel injiceras av en kirurg i vävnaden runt fistelgången.

Rekommenderad dos är 4 injektionsflaskor om 6 ml (120×10^6 celler).

Före behandling med Alofisel ges ett bedövningsmedel.

När du har bedövats (narkos eller lokalbedövning) kommer kirurgen att:

- förbehandla fisteln med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och ta bort eventuell ärrvävnad
- sy ihop fistlarnas inre öppningar
- injicera Alofisel, halva dosen injiceras i vävnaden runt fistlarnas inre öppningar och andra halvan i vävnadsväggarna utmed fistlarna.
- massera området där fistlarna mynnar ut i huden nära analöppningen mjukt i 20 till 30 sekunder.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller kirurg.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar av behandling med Alofisel är relaterade till förbehandlingen av fistlarna. I allmänhet är dessa biverkningar lindriga och försvinner inom några dagar efter förbehandlingen. Dessa biverkningar kan uppkomma upp till sju dagar efter förbehandlingen.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- analabscess (varansamling)
- analfistel
- proktalgi (smärta i ändtarm eller analöppning)
- smärta i samband med behandling (smärta efter förbehandling av fistel).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller kirurg. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Alofisel ska förvaras

Nedanstående information är endast avsedd för läkare.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Förvara i transportlådan fram tills att läkemedlet ska användas, för att bibehålla erforderlig temperatur.

Alofisel får ej bestrålas eller steriliseras på annat sätt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är darvadstrocel, vilket består av stamceller från en frisk vuxen människas fettvävnad som därefter odlats (expanderats) i ett laboratorium och som ges i koncentrationen 5×10^6 celler per milliliter i injektionsflaskor som innehåller 6 milliliter vardera, dvs. 30×10^6 celler per injektionsflaska.
- Det finns två hjälpämnen som används för förvaring av cellerna: det ena är en vätska som heter DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) som innehåller näringsämnen för cellerna (aminosyror, vitaminer, salter och kolhydrater), och det andra är humant albumin, vilket är ett naturligt protein som finns i kroppen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alofisel är en injektionsvätska, suspension. Under transport kan cellerna ha lagt sig på botten i injektionsflaskorna och bildat ett sediment och måste då suspenderas på nytt. När cellerna suspenderats på nytt (genom att man knackar varsamt med ett finger) är Alofisel en vit till gulaktig homogen lösning.

Alofisel levereras till enskilda patienter. En individuell dos Alofisel består av 4 injektionsflaskor av glas, var och en med 6 milliliter Alofisel, förpackade i en kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spårbarhet

Spårbarhetskraven för cellbaserade läkemedel för avancerad terapi måste tillämpas. För att säkerställa spårbarhet måste läkemedlets namn och tillverkningsnummer samt namnet på patienten som behandlas bevaras i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Beredning före administrering

Alofisel får inte filtreras eller administreras med en tunnare nål än storlek 22G. Omedelbart före användning måste Alofisel resuspenderas genom att försiktigt knacka på injektionsflaskans botten så att en homogen suspension erhålls, utan att det bildas bubblor.

Administrering

Omedelbart innan Alofisel administreras ska fistelgångarna förbehandlas enligt följande:

- a) Eventuella setoner som satts in måste tas bort.
- b) Lokalisera de inre öppningarna. För detta rekommenderas injicering av natriumklorid-lösning 9 mg/ml (0,9 %) genom de yttre öppningarna tills det kommer ut genom de inre öppningarna. Inga andra substanser, såsom väteperoxid, metylenblått, jodlösningar eller hypertona glukoslösningar får sprutas igenom fistelgångarna eftersom dessa preparat försvagar livskraften hos cellerna som ska injiceras (se avsnitt 4.4 samt avsnitt 4.5).
- c) Utför ett noggrant kyretage av alla fistelgångar, särskilt i områdena runt de inre öppningarna, med hjälp av en metallkyrett.
- d) Förslut de inre öppningarna genom att suturera.

Efter förbehandling av fistelgångarna ska Alofisel administreras enligt följande två steg:

1. Förberedelse
 - a) Bekräfta Alofisels utgångsdatum; ta därefter ut injektionsflaskorna ur den yttre förpackningen.
 - b) Resuspendera cellerna genom att försiktigt knacka på injektionsflaskans botten så att en homogen suspension erhålls, utan att det bildas bubblor. Varje injektionsflaska ska användas omedelbart efter resuspension för att förhindra att cellerna sedimenterar.
 - c) Ta av locket på injektionsflaskan, vänd försiktigt injektionsflaskan uppochner och aspirera försiktigt hela innehållet med hjälp av en spruta med en konventionell nål inte mindre än av storlek 22G (se avsnitt 4.4).
 - d) Byt ut nålen mot en längre nål, även den minst av storlek 22G, så att de avsedda injektionsställena kan nås. En nål för spinal anesthesi med en längd på cirka 90 mm föreslås.
 - e) Upprepa steg (b), (c) och (d) för varje injektionsflaska när cellerna från en injektionsflaska har injicerats.

2. Injektion

Två av injektionsflaskorna ska användas för de inre öppningarna och de återstående två injektionsflaskorna för injektion längs fistelgångarnas väggar (via yttre öppningar). En svag aspiration ska göras när nålspetsen har förts in i varje avsett injektionsställe, för att undvika intravaskulär administrering.

- a) Injektion runt fistelområdenas inre öppningar; för in nålen genom ändtarmen och fortsatt enligt följande:
 - Om det endast finns en inre öppning, injicera innehållet i var och en av de två injektionsflaskorna (en efter den andra) i små ansamlingar i vävnaden som omger öppningen.
 - Om det finns två inre öppningar, injicera innehållet i den första av två injektionsflaskor i små ansamlingar i vävnaden som omger den ena inre öppningen.

Injicera sedan innehållet i den andra injektionsflaskan i små ansamlingar i vävnaden runt den andra inre öppningen.

- b) Injektion längs fistelgångarnas väggar; för in nålen genom de yttre öppningarna och, inifrån fistelns lumen:
- Om det endast finns en yttre öppning, injicera innehållet i var och en av de två återstående injektionsflaskorna ytligt i vävnaden längs med hela fistelgångarna så att små ansamlingar av cellsuspensionen bildas.
 - Om det finns två eller tre yttre öppningar, injicera hela innehållet i de två återstående injektionsflaskorna, jämnt fördelat mellan de sammanhängande gångarna.
- Injektionen längs fistelgångarnas väggar ska utföras baserat på tidigare kunskaper om fistelgångarnas anatomi och topografi, som fastställts under förbehandlingen av fisteln. Säkerställ att celler inte injiceras i fistelgångarnas lumen för att undvika läckage av celler.

Massera området runt de yttre öppningarna mjukt i 20–30 sekunder och täck de yttre öppningarna med ett sterilt förband.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid destruktion av läkemedlet

Ej använt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Alofisel (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt smittsamt avfall enligt gällande riktlinjer för hantering av material från människa.