

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. LÄKEMEDLETS NAMN

Alofisel 5 miljoner celler/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

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 en suspension av 30 miljoner celler (eASC) i 6 ml lösning, motsvarande en koncentration på 5 miljoner celler/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Cellsuspensionen kan ha lagt sig på injektionsflaskans botten och bildat ett sediment. Efter 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 användas efter förbehandling av fistel, 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 Alofisel består av 120 miljoner celler fördelade på 4 injektionsflaskor. Varje injektionsflaska innehåller 30 miljoner 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 miljoner celler går det därmed att behandla upp till tre fistelområden med öppningar till det perianala området.

Det finns för närvarande begränsad erfarenhet av effekt och säkerhet för upprepad administrering av Alofisel.

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 darvadstrocelns nytta-riskprofil skilja sig hos äldre patienter jämfört med vad som observeras hos andra patienter. Ingen dosjustering är därför nödvändig hos äldre patienter.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För intralesionell användning i en kirurgisk miljö under anestesi (generell eller regional).

Enligt standardbehandlingen av komplexa perianala fistlar ska patientens fistlar förbehandlas före administrering av läkemedlet. Förbehandlingen består av en grundlig utredning av anatomin (antal fistlar och öppningar), topografin (omfattning och förhållande till sfinktrar och andra bäckenmuskler) och andra potentiella komplikationer (såsom abscesser). Innan administrering av Alofisel bokas in måste kirurgen försäkra sig om att det inte förekommer några abscesser och att lokal slemhinnesjukdom är lindrig eller inaktiv. Vid en abscess krävs snittning och dränage, och setoner ska om lämpligt sättas in i enlighet med rutinmässiga kirurgiska metoder.

Innan Alofisel administreras ska fistelgångarna förbehandlas enligt följande:

Först måste eventuella setoner som satts in tas bort. Förbehandling av fistelgångarna omfattar följande steg:

- a) Lokalisera de inre öppningarna. För detta rekommenderas det att spruta in en 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.
- b) Utför ett noggrant kyrettagage av alla fistelgångar, särskilt i områdena runt de inre öppningarna, med hjälp av en metallkyrett.
- c) Förslut de inre öppningarna genom att suturera.

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

1. Förberedelse
 - a) 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.
 - b) Ta av locket på injektionsflaskan, vänd injektionsflaskan uppochner och aspirera försiktigt hela innehållet med hjälp av en spruta med en konventionell nål intemindre än av storlek 22G.
 - c) 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.
 - d) Upprepa steg (a), (b) och (c) 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 fistelgångarna samt de yttre öppningarna. Så som är brukligt vid

injektioner i vävnad ska en svag aspiration göras precis 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 fortsätt 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 öppning. Injicera sedan innehållet i den andra injektionsflaskan i vävnaden runt den andra inre öppningen och gör små ansamlingar av cellsuspensionen.

- b) Injektion längs fistelgångarnas väggar: för in nålen genom de yttre öppningarna och, inifrån fistlarnas 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 fistlarna. 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 något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot bovint serum.

4.4 Varningar och försiktighet

Alofisel kan innehålla spår av bencyclen och streptomycin. Detta ska beaktas hos patienter med känd akut överkänslighet (anafylaktiska reaktioner i anamnesen) mot dessa grupper av läkemedel. Lokalbedövning rekommenderas inte på grund av att effekten av lokalbedövningsmedel på de injicerade cellerna inte är känd.

Användning av väteperoxid, metylenblått, jodlösningar eller hypotona glukoslösningar genom fistelgångarna är inte tillåtet före, under eller efter injektion av Alofisel eftersom detta kan påverka cellernas kvalitet och därmed påverka behandlingens effekt.

Alofisel är endast avsett för intralesionell injektion. 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.

Eftersom Alofisel är en behandling med levande stamceller kan det inte steriliseras och kan därmed eventuellt innehålla infekterat biologiskt material, även om risken anses vara låg och kontrollerad under tillverkningen. Patienter ska följas upp med avseende på eventuella tecken på infektion efter administrering.

Förbehandlingsreaktioner

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

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).

Färgämnen och lokalbedövning rekommenderas inte på grund av att effekten av lokalbedövningsmedel 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 är inte tillgängliga med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Darvadstrocel rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Som försiktighetsåtgärd rekommenderas att darvadstrocel inte administreras under amning.

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 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 rengöring 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 biverkningar i form av analabscess i Alofisel- respektive kontrollgruppen, av vilka 4 och 5 biverkningar 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 biverkningar i form av analabscess i Alofisel- respektive kontrollgruppen.

Proktalgi

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

Analfistel

Fram till vecka 52 fick 11 (10,7%) respektive 8 (7,8%) patienter 12 och 8 biverkningar i form av analfistel 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 och 1 allvarlig biverkning i form av analfistel 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 fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: {ännu ej tilldelad}, ATC-kod: {ännu ej tilldelad}.

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 hudytta, 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 frisätta 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 visade 36% av den eASC-behandlade patientpopulationen produktion av antikroppar mot donatorn vecka 12. Av patienter med donatorspecifika antikroppar (DSA) vecka 12 hade 30% eliminerat DSA vecka 52. Avsaknad av *de novo* DSA-bildning observerades mellan vecka 12 och vecka 52. Data är begränsade men DSA verkar inte påverka effekt eller säkerhet negativt.

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 intralesionell injektion av antingen Alofisel 120 miljoner celler eller placebo (1:1). Patienter skulle ha 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 kavitet (>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

* Det kan omfatta abscessdränage, insättning/borttagning av seton, kyrettage, 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).

Erfarenheten är för närvarande begränsad avseende effekt och säkerhet för upprepad behandling med Alofisel.

Pediatrik 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

Läkemedlet är avsett för intralesionell injektion.

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

48 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C.

Förvara i ytterkartongen och 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.

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

Alofisel levereras som en behandlingsdos i 4 injektionsflaskor 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.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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 tillverknings-sats

TIGENIX, S.A.U.

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

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 webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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: 2Q/3Q 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ALOFISEL 5 miljoner celler/ml injektionsvätska, suspension
darvadstrocel

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

Innehåller celler med humant ursprung. Varje injektionsflaska innehåller 6 ml suspension med 30 miljoner celler av darvadstrocel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) och humant albumin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell 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 {XX-XXX-XXXX at XX:XX CET}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvara i ytterkartongen.

Får ej bestrålas.

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1261/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

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 miljoner celler/ml injektionsvätska, suspension
darvadstrocel
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {XX-XXX-XXXX at XX:XX CET}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6 ml
30 miljoner celler

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Alofisel 5 miljoner celler/ml injektionsvätska, 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

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.

Alofisel används efter att fisteln har förbehandlats på lämpligt vis, se avsnitt 3.

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.

2. Vad du behöver veta innan du får Alofisel

Du får inte ges Alofisel:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller kirurg innan du får Alofisel.

Alofisel kan innehålla spår av bencyclenpenicillin eller 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.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn (under 18 år) eftersom den möjliga nyttan och riskerna inte är kända.

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 eller amning. Fertila kvinnor skall använda effektivt preventivmedel under behandling med Alofisel.

Körförmåga och användning av maskiner

Alofisel påverkar sannolikt inte körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

3. Hur du får Alofisel

Alofisel ges av en kirurg mycket nära eller in i fistlarna.

Rekommenderad dos är 120 miljoner celler.

Före behandling med Alofisel ges ett bedövningsmedel.

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

- rengöra fisteln med saltvatten 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 rengöringen av fistlarna. I allmänhet är dessa biverkningar lindriga och försvinner inom några dagar efter rengöringen.

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

- analabscess (varansamling)
- analfistel
- proktalgi (smärta i ändtarm eller analöppning).
- smärta i samband med behandling (smärta efter rengöring 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. How Alofisel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP.

Förvaras vid högst 25 °C och minst 15 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara i ytterkartongen.

Alofisel får ej bestrålas.

Eftersom detta läkemedel används under kirurgi ansvarar sjukhuspersonalen för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användning och även för korrekt avfallshantering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Alofisel 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 miljoner celler per milliliter i injektionsflaskor som innehåller 6 milliliter vardera, dvs. 30 miljoner 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Tillverkare

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

Tfn: +34 91 804 92 64
Fax: +34 91 804 92 63
info@tigenix.com

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Denna bipacksedel ändrades senast <MM/ÅÅÅÅ>

Övriga informationskällor

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