

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alofisel 5 millones de células/ml suspensión inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Darvadstrocel son células madre expandidas alogénicas humanas adultas de origen mesenquimal extraídas de tejido adiposo (expanded adipose stem cells, eASC).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene una suspensión de 30 millones de células (eASC) en 6 ml de solución, lo cual corresponde a una concentración de 5 millones de células/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Es posible que la suspensión celular se haya depositado en el fondo del vial formando un sedimento. Una vez resuspendido suavemente, el producto es una suspensión homogénea de color blanco a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alofisel está indicado para el tratamiento de las fistulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve, cuando las fistulas han presentado una respuesta inadecuada a, como mínimo, un tratamiento convencional o biológico. Alofisel se debe utilizar solo tras el acondicionamiento de la fístula (*ver sección 4.2*).

4.2 Posología y forma de administración

Alofisel solo debe ser administrado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado Alofisel.

Posología

Una dosis única de Alofisel está constituida por 120 millones de células suministradas en 4 viales. Cada vial contiene 30 millones de células en 6 ml de suspensión. El contenido completo de los 4 viales se debe administrar para el tratamiento de un máximo de dos orificios internos y tres orificios externos. Es decir, que con una dosis de 120 millones de células es posible tratar hasta tres trayectos fistulosos que se abran al área perianal.

La eficacia y/o la seguridad de la administración repetida de Alofisel no ha sido establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de darvadstrocel en la población de edad avanzada son escasos, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil beneficio/riesgo de darvadstrocel en los pacientes de edad avanzada difiera del observado en pacientes que no son de edad avanzada. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos sobre el uso de darvadstrocel en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sin embargo, debido a la naturaleza celular de darvadstrocel y su vía de administración local, no se espera que el perfil beneficio/riesgo de darvadstrocel en los pacientes con insuficiencia renal o hepática difiera del observado en pacientes sin insuficiencia renal o hepática. Por ello, no es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de darvadstrocel en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para inyección en el tejido del trayecto fistuloso en una sala de cirugía bajo anestesia (general o regional (*ver sección 4.4*)), tal y como se describe a continuación.

Conforme con las normas para el manejo de fistulas perianales complejas, es necesario caracterizar las fistulas del paciente antes del tratamiento. Se recomienda que al menos 2 o 3 semanas antes del día de administración, se realice una cirugía preparatoria que incluya la exploración (con anestesia) de la anatomía de la fistula (número de fistulas y orificios existentes), su topografía (extensión y relación con los esfínteres y otros músculos pélvicos), posibles complicaciones asociadas (como abscesos), y si la afectación luminal de la mucosa local es leve o está inactiva. Se recomienda un curetaje vigoroso de todos los trayectos de la fistula, con especial énfasis en las áreas de los orificios internos, utilizando una cureta metálica. En caso de absceso, es necesario realizar incisión y drenaje; asimismo, se deben colocar setones, si corresponde, de acuerdo con la práctica quirúrgica habitual. Antes de programar la administración de Alofisel, el cirujano debe asegurarse de que no haya abscesos.

Inmediatamente antes de la administración de Alofisel, los trayectos fistulosos se deben acondicionar de la siguiente manera:

- a) En caso de presencia de setones, éstos se deben retirar.
- b) Identifique la ubicación de los orificios internos. Para ello, se recomienda inyectar una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) a través de los orificios externos hasta que salga por los orificios internos. No está permitida la inyección de ninguna otra sustancia a través de los trayectos fistulosos como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, azul de metileno, soluciones de yodo o soluciones hipertónicas de glucosa, ya que estas sustancias afectan a la viabilidad de las células que se van a inyectar (*ver sección 4.4 y 4.5*).
- c) Realice un curetaje vigoroso de todos los trayectos fistulosos, con especial énfasis en las áreas de los orificios internos, utilizando una cureta metálica.
- d) Suture los orificios internos para cerrarlos.

Después de acondicionar los trayectos fistulosos, Alofisel se debe administrar de acuerdo con los dos pasos siguientes:

1. Preparación

- a) El tiempo de caducidad: se debe reconfirmar la fecha de Alofisel; después se deben extraer los viales de la caja exterior.
- b) Resuspender las células golpeando suavemente el fondo de los viales hasta obtener una suspensión homogénea, evitando la formación de burbujas. Cada vial se debe usar inmediatamente después de la resuspensión para evitar que las células vuelvan a sedimentar.

- c) Retire el tapón al vial, coloque suavemente el vial boca abajo y aspire suavemente todo el contenido mediante una jeringa, con una aguja convencional de calibre no inferior a 22G (*ver sección 4.4*)
- d) Sustituya la aguja por una más larga, también de un calibre no inferior a 22G, para poder llegar a los lugares de inyección previstos. Por ejemplo, se necesita una aguja para anestesia raquídea de aproximadamente 90 mm de longitud.
- e) Una vez inyectadas las células de un vial, repita los pasos (b), (c) y (d) para cada uno de los viales de uno en uno.

2. Inyección

Dos de los viales se deben usar para los orificios internos y los otros dos restantes para inyectar a lo largo de las paredes de los trayectos fistulosos (vía orificios externos). Después de introducir la punta de la aguja en cada lugar de inyección previsto, efectúe una ligera aspiración para evitar la administración intravascular.

- a) Inyección alrededor de los orificios internos de los trayectos fistulosos: introduzca la aguja a través del ano y proceda de la siguiente manera:
 - Si hay un solo orificio interno, inyecte el contenido de cada uno de los dos viales (uno después del otro) en pequeños depósitos en el tejido que circunda el único orificio interno.
 - Si hay dos orificios internos, inyecte el contenido del primero de los dos viales en pequeños depósitos en el tejido alrededor de uno de los orificios internos. A continuación, inyecte el contenido del segundo vial en pequeños depósitos en el tejido que rodea el otro orificio interno.
- b) Inyección a lo largo de las paredes de los trayectos fistulosos: introduzca la aguja a través de los orificios externos y, desde el interior de la luz de las fistulas:
 - Si hay un solo orificio externo, inyecte por separado el contenido de cada uno de los dos viales restantes de forma superficial en las paredes del tejido a lo largo de los trayectos fistulosos, creando pequeños depósitos de suspensión celular.
 - Si hay dos o tres orificios externos, inyecte el contenido de los dos viales restantes por igual entre los trayectos asociados.

El procedimiento de inyección a lo largo de las paredes de los trayectos fistulosos se debe realizar basándose en el conocimiento previo de la anatomía y la topología de dichos trayectos, determinadas durante la caracterización de las fistulas. Asegúrese de no inyectar las células en la luz de los trayectos fistulosos para evitar la pérdida de las células a través de la misma.

Masajee suavemente el área alrededor de los orificios externos durante 20-30 segundos y cubra los orificios externos con un vendaje estéril.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto, al suero bovino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Alofisel puede contener pequeñas cantidades de gentamicina o bencilpenicilina y estreptomina, lo cual se debe tener en cuenta en los pacientes con hipersensibilidad conocida a estas clases de antibióticos.

No se recomienda la anestesia local porque se desconoce el efecto de los anestésicos locales sobre las células inyectadas (*ver sección 4.2*).

No está permitido la inyección de otras sustancias que no sea cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) (ej. peróxido de hidrógeno, azul de metileno, soluciones de yodo o soluciones hipertónicas de glucosa)

(ver sección 4.2 y sección 4.5) a través de los trayectos fistulosos, ni antes, ni durante, ni después de la administración de Alofisel, ya que podría verse afectada la viabilidad de las células y, por tanto, la efectividad del tratamiento.

Alofisel está indicado solo para inyección en el tejido del trayecto fistuloso, tal y como se describe en la sección 4.2. Alofisel no debe administrarse con una aguja de calibre inferior a 22G. Las agujas de calibre más pequeño pueden causar la disrupción celular durante la inyección, reducir la viabilidad celular y, por tanto, afectar a la eficacia del tratamiento.

Dado que Alofisel es un tratamiento con células madre vivas, no se puede esterilizar y, por consiguiente, podría contener material biológico potencialmente infectado, aunque el riesgo se considera bajo y controlado en la fabricación. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes a fin de detectar posibles signos de infección después de la administración.

Reacciones al acondicionamiento

El acondicionamiento de las fístulas se ha asociado a proctalgia y dolor causado por el procedimiento (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*.

Los estudios de interacciones *in vitro* han mostrado que la viabilidad celular y la función inmunomoduladora de Alofisel no se ven afectadas por la presencia de concentraciones clínicamente relevantes de tratamientos convencionales para la enfermedad de Crohn (infliximab, metotrexato y azatioprina).

No se recomienda la inyección de otras sustancias que no sea cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) (ej. peróxido de hidrógeno, azul de metileno, soluciones de yodo o soluciones hipertónicas de glucosa) (ver sección 4.2 y sección 4.4) a través de los trayectos fistulosos y no se recomienda el uso de anestesia local porque se desconoce el efecto que ejercen sobre las células inyectadas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de darvadstrocel en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios en animales en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar darvadstrocel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Como medida de precaución, no se recomienda utilizar darvadstrocel durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de darvadstrocel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el tratamiento fueron: absceso anal (Alofisel: 19,4% de los pacientes; grupo control: 13,7% de los pacientes), proctalgia (Alofisel: 14,6% de los pacientes; grupo control: 11,8% de los pacientes) y fistula anal (Alofisel: 10,7% de los pacientes; grupo control: 7,8% de los pacientes).

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en los datos obtenidos en ensayos clínicos y se muestra según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Absceso anal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Proctalgia*
	Frecuentes	Fístula anal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Dolor causado por el procedimiento*

*Las reacciones al acondicionamiento se produjeron hasta siete días después de la limpieza de la fistula para la administración del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Absceso anal

Hasta la semana 52, 20 (19,4%) y 14 (13,7%) pacientes presentaron 21 y 19 reacciones adversas de absceso anal en los grupos de Alofisel y control, respectivamente, de los cuales 4 y 5 en los grupos respectivos (3,9% pacientes en ambos grupos) fueron de intensidad alta. Hasta la semana 104, 15 (14,6%) y 8 (7,8%) pacientes sufrieron 15 y 9 reacciones adversas graves de absceso anal en los grupos de Alofisel y control, respectivamente.

Proctalgia

Hasta la semana 52, 15 (14,6%) y 12 (11,8%) pacientes presentaron 20 y 17 reacciones adversas de proctalgia en los grupos de Alofisel y control, respectivamente, y ninguno de estos fue grave en ninguno de los grupos hasta la semana 104. En el grupo de Alofisel no hubo pacientes con proctalgia de intensidad alta y en el grupo de control hubo un total de 4 acontecimientos, el 3,9% de los pacientes.

Fístula anal

Hasta la semana 52, 11 (10,7%) y 8 (7,8%) pacientes presentaron 12 y 8 reacciones adversas de fistula anal en los grupos de Alofisel y control, respectivamente, y ninguno de ellos fue de intensidad alta. Hasta la semana 104, 5 (4,9%) y 1 ($< 1,0\%$) pacientes sufrieron 5 y 1 reacciones adversas graves de fistula anal en los grupos de Alofisel y control, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Otros inmunosupresores, código ATC: L04AX08.

Mecanismo de acción

Darvadstrocel contiene células madre adiposas expandidas (eASC) que presentan efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios en los focos de inflamación.

Las fistulas anales se suelen presentar en forma de fisuras que penetran en la luz intestinal y la superficie de la piel perianal, y se caracterizan por una inflamación local que se ve agravada por las infecciones bacterianas y la contaminación fecal. En el área inflamada, hay infiltración de linfocitos activados y liberación local de citoquinas inflamatorias.

Las citoquinas inflamatorias (en concreto el IFN- γ) liberadas por las células inmunitarias activadas (es decir, los linfocitos), activan las eASC. Una vez activadas, las eASC afectan a la proliferación de linfocitos activados y reducen la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta actividad inmunorreguladora disminuye la inflamación, lo que podría permitir la curación de los tejidos que circundan el trayecto fistuloso.

Efectos farmacodinámicos

En el estudio ADMIRE-CD, 63/103 de la población de pacientes tratados con eASC fueron analizados para detectar la presencia de anticuerpos antidonante específicos (ADE) al inicio y en la semana 12. En la semana 12, 23/63 (36%) mostraron una producción de ADE. De los pacientes con anticuerpos antidonante específicos (ADE) en la semana 12, 7/23 (30%) ya los había negativizado en la semana 52. Se observó una ausencia de generación de ADE *de novo* entre la semana 12 y la semana 52. En el subconjunto evaluado, no se observó asociación entre los resultados de ADE y la seguridad o la eficacia hasta la semana 52.

Eficacia clínica

La eficacia de Alofisel se evaluó en el estudio ADMIRE-CD. Este fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de Alofisel en el tratamiento de las fistulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.

Un total de 212 pacientes fueron aleatorizados, 205 pacientes recibieron una inyección local de Alofisel de 120 millones de células o de placebo, en una relación 1:1. Los pacientes tenían fistulas perianales complejas con secreción y una respuesta inadecuada a, al menos, uno de los siguientes tratamientos: antibióticos, inmunosupresores o anti-TNFs. Durante el estudio, se permitió el uso concomitante de dosis estables de inmunosupresores (18% de los pacientes), o anti-TNFs (33%) o ambos (28%).

La variable principal fue la remisión combinada en la semana 24 después del tratamiento del estudio, definida como el cierre clínico de todas las fistulas tratadas (ausencia de secreción a pesar de la compresión digital suave) y la ausencia de absceso (> 2 cm), confirmada mediante RM centralizada con enmascaramiento. Las variables secundarias clave fueron, la remisión clínica (cierre clínico de todas las fistulas tratadas) y la respuesta clínica (cierre clínico de al menos el 50% de todas las fistulas tratadas) en la semana 24. Además, se efectuó un seguimiento a largo plazo hasta la semana 52.

	Grupo de Alofisel (Alofisel + tratamiento)	Grupo de control (placebo + tratamiento)	Valor de P
--	---	---	---------------

	estándar*) N = 103	estándar*) N = 102	
Remisión combinada en la semana 24 (% pacientes)	52	35	0,019
Remisión combinada en la semana 52 (% pacientes)	56	38	0,009

*Incluyendo el drenaje del absceso, la colocación/retirada del setón, el curetaje, la sutura de los orificios internos y el tratamiento farmacológico.

Los resultados de las variables secundarias clave muestran que la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 24 fue del 55% en el grupo de Alofisel y del 42% en el grupo control ($p = 0,052$) y las cifras correspondientes de respuesta fueron del 69% y del 55% ($p = 0,039$). La proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52 fue del 59% en el grupo de Alofisel y del 41% en el grupo control ($p = 0,012$) y las cifras correspondientes de respuesta fueron del 66% y del 55% ($p = 0,114$). En un número limitado de pacientes a los que se hizo el seguimiento hasta la semana 104, la remisión clínica en la semana 104 fue del 56% en el grupo de Alofisel y del 40% en el grupo de control.

En el grupo de Alofisel, el número de pacientes con remisión combinada en la semana 24 que posteriormente presentaron un absceso o fístula anal en la semana 52 fue del 2,9% (3/103), mientras que el número de pacientes sin remisión combinada en la semana 24 que posteriormente presentaron un absceso o fístula anal en la semana 52 fue del 9,7% (10/103).

En el grupo de control, el número de pacientes con remisión combinada en la semana 24 que presentaron un absceso o fístula anal en la semana 52 fue del 4,9% (5/102), mientras que el número de pacientes sin remisión combinada en la semana 24 que presentaron un absceso o fístula anal en la semana 52 fue del 2,9% (3/102).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Alofisel en uno o más subgrupos de población pediátrica para el tratamiento de las fístulas anales (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto está indicado para inyección local.

Debido a la naturaleza y al uso clínico previsto de darvadstrocel, no son aplicables los estudios convencionales de farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación).

Se realizaron estudios de biodistribución en modelos preclínicos con el objetivo de evaluar la persistencia de las eASC en el lugar de la inyección y su posible migración a otros tejidos, órganos o sistemas. Después de la inyección perianal e intrarrectal de eASC humanas en ratones atímicos, hubo presencia de células en el recto y el yeyuno en el lugar de la inyección durante un mínimo de 14 días y fueron indetectables después de 3 meses. Las eASC no estaban presentes en ninguno de los tejidos analizados después de 3 ni de 6 meses.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

No se han realizado estudios de toxicidad de darvadstrocel para la reproducción y el desarrollo porque los estudios preclínicos de biodistribución indicaron que no hay migración e integración de las eASC en los órganos reproductivos después de la administración por diferentes vías.

El efecto de la expansión *ex vivo* sobre la estabilidad genética de las células se ha evaluado *in vitro* y no se ha detectado ningún indicio de potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio de Eagle modificado por Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM); (contiene aminoácidos, vitaminas, sales y carbohidratos).

Albúmina humana.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

72 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

Conservar el producto en el embalaje exterior y dentro del recipiente para el transporte en todo momento hasta su administración, para mantenerlo a la temperatura requerida.

Mantener el recipiente alejado de fuentes de calor y de luz directa y no refrigerar ni congelar.

No irradiar ni esterilizar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Alofisel se suministra como una dosis de tratamiento contenida en 4 viales de vidrio tipo I. Cada vial contiene 6 ml de suspensión de eASC y está cerrado con un tapón de caucho y una tapa superpuesta de apertura fácil (flip-off). Los viales se encuentran dentro de una caja de cartón.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Alofisel no se debe filtrar, o administrar utilizando una aguja de calibre inferior a 22G (*ver sección 4.4*).

Inmediatamente antes de su uso, Alofisel se debe resuspender golpeando suavemente el fondo del vial hasta obtener una suspensión homogénea, evitando la formación de burbujas. Para más información sobre el uso de Alofisel ver sección 4.2.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1261/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Alofisel en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa formativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y otros aspectos del programa. El objetivo del programa formativo es informar sobre la correcta administración del producto para minimizar el riesgo de errores de medicación y concienciar acerca de la posibilidad de transmisión de microorganismos infecciosos.

El TAC debe garantizar que, en cada uno de los Estados miembro donde se comercialice Alofisel, todos los profesionales sanitarios que vayan a manipular y a administrar Alofisel tengan acceso al paquete de formación para profesionales sanitarios.

- **El material de formación para los profesionales sanitarios** debe contener lo siguiente:
 - Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.
 - Guía para farmacéuticos con instrucciones sobre la recepción y la conservación adecuadas de Alofisel.
 - Guía audiovisual para cirujanos y otros profesionales sanitarios que intervengan en la preparación y administración de Alofisel.
 - Guía para cirujanos y otros profesionales sanitarios en la que se describa la forma de administración.
 - Guía para profesionales sanitarios que brinde información sobre la posibilidad de contaminación microbiana y recomendaciones a seguir en caso de identificarse un resultado positivo en un cultivo.
- Deben contener los siguientes elementos fundamentales:
 - Información pertinente sobre el riesgo de errores de medicación y la posibilidad de transmisión de microorganismos infecciosos y detalles sobre cómo minimizarlos, incluidas las instrucciones de recepción, conservación y administración (es decir, acondicionamiento de la fistula, preparación e inyección).
 - Instrucciones sobre el manejo de los errores de medicación y la transmisión de agentes infecciosos

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para el seguimiento de la eficacia de Alofisel, el TAC debería presentar los resultados de un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Cx601-0303 que investiga la administración única de Cx601 para el tratamiento de fistulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.	Informe final a la EMA: 2T/3T 2022

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ALOFISEL 5 millones de células/ml suspensión inyectable
darvadstrocel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano. Cada vial contiene 6 ml de una suspensión con 30 millones de células.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y albúmina humana.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable

1 dosis está formada por 4 viales de 6 ml (en total, 24 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Inyección

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {XX-XXX-XXXX a las XX:XX CET}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 25 °C.
No refrigerar ni congelar.
Mantener el producto dentro de la caja exterior.
No irradiar ni esterilizar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1261/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE VIDRIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ALOFISEL 5 millones de células/ml suspensión inyectable
darvadstrocel
Inyección

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {XX-XXX-XXXX a las XX:XX CET}

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 ml
30 millones de células

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Alofisel 5 millones de células/ml suspensión inyectable darvadstrocel

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o cirujano.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su cirujano o médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Alofisel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Alofisel
3. Cómo usar Alofisel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alofisel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Alofisel y para qué se utiliza

Alofisel es un medicamento utilizado para el tratamiento de las fistulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn (una enfermedad que causa inflamación del intestino) cuando los demás síntomas de la enfermedad están controlados o tienen una intensidad leve. Las fistulas perianales son canales anormales que conectan la parte final del intestino (recto y ano) con la piel que rodea el ano, de modo que aparecen uno o más orificios cerca del ano. Las fistulas perianales se definen como complejas si tienen múltiples canales y orificios, si penetran de manera profunda hacia el interior o si están asociadas con otras complicaciones, como acumulaciones de pus (líquido infectado) llamadas absceso. Las fistulas perianales pueden causar dolor, irritación y secreción de pus a través de los orificios de la piel.

Alofisel se usa cuando las fistulas no han respondido adecuadamente al tratamiento previo. Inyectado cerca de las fistulas perianales, Alofisel reduce su inflamación y aumenta la probabilidad de curación de las fistulas.

Alofisel se administra después de una preparación adecuada de la fistula, ver sección 3.

El principio activo de Alofisel es darvadstrocel y está compuesto por células madre que se extraen del tejido adiposo de un donante adulto sano (las denominadas células madre alogénicas) y posteriormente se cultivan en un laboratorio. Las células madre adultas son un tipo especial de células que se encuentran en muchos tejidos adultos y cuya función principal es la reparación del tejido en el que se encuentran.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Alofisel

No use Alofisel

- si es alérgico a Alofisel, al suero bovino o a alguno de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o cirujano antes de empezar a usar Alofisel.

Alofisel puede contener pequeñas cantidades de gentamicina o bencilpenicilina y estreptomicina (antibióticos). Debe tenerlo en cuenta si es alérgico a estos antibióticos, ya que se emplean en el proceso de fabricación de este medicamento.

Alofisel es un tratamiento con células vivas y, por ello, el producto final no se puede esterilizar. El producto se analiza en diferentes etapas del proceso de fabricación para verificar que no contiene agentes infecciosos. Dado que la verificación final tiene lugar justo antes de enviar Alofisel al hospital, los resultados de este último análisis no se conocen cuando se lo administran a usted. En el improbable caso de que se detecte un agente infeccioso en los resultados, se informará al equipo responsable de su tratamiento y ellos le indicarán si es necesario hacerle análisis o administrar tratamiento contra la infección. Si después del procedimiento se encuentra mal o tiene fiebre, informe a su médico lo antes posible.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) porque no se conocen los posibles riesgos y beneficios.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o cirujano antes de utilizar este medicamento. El tratamiento con Alofisel no se recomienda durante el embarazo ni el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Alofisel.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Alofisel afecte a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

3. Cómo usar Alofisel

Usted puede haber tenido una consulta inicial con el cirujano 2 o 3 semanas antes de la administración de Alofisel. La siguiente información está relacionada con el día de la administración de Alofisel.

Alofisel es inyectado por un cirujano en el tejido del trayecto fistuloso.

La dosis recomendada es de 120 millones de células.

Antes del tratamiento con Alofisel, le administrarán un anestésico.

Una vez que le hayan anestesiado (anestesia general o regional), el cirujano:

- Limpia las fistulas con solución salina y elimina el tejido cicatricial.
- Cose los orificios internos de las fistulas.
- Inyecta Alofisel. La mitad de la dosis se inyecta en el tejido que rodea los orificios internos de las fistulas y la otra mitad de la dosis, en las paredes del tejido a lo largo de los trayectos fistulosos.
- Masajea suavemente, entre 20 y 30 segundos, el área donde la fistula se abre en la piel cercana al ano.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o cirujano.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos de Alofisel están relacionados con el proceso de limpieza de las fistulas. En general, estos efectos adversos son bastante leves y desaparecen unos días después del procedimiento.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Absceso anal
- Fístula anal
- Proctalgia (dolor en el recto o el ano)
- Dolor causado por el procedimiento (dolor tras la limpieza de la fistula)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o cirujano, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Alofisel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

No conservar a temperatura superior a 25 °C o por debajo de 15 °C.

No refrigerar ni congelar.

Mantener este medicamento dentro de la caja de cartón.

Alofisel no se debe irradiar ni esterilizar.

Dado que este medicamento se utiliza durante la cirugía, el personal del hospital es responsable de su correcta conservación antes de utilizarlo y durante su uso, así como de su correcta eliminación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Alofisel

- El principio activo de Alofisel es darvadstrocel, que está compuesto por células madre humanas obtenidas del tejido adiposo de un donante adulto sano, que posteriormente se cultivan (expanden) en el laboratorio y se suministra a una concentración de 5 millones de células por mililitro en viales que contienen 6 mililitros cada uno, es decir, 30 millones de células por vial.
- Se utilizan dos excipientes para la conservación de las células: uno es un líquido llamado medio de Eagle modificado por Dulbecco, que contiene nutrientes para las células (aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono) y el otro es albúmina humana, una proteína natural presente en el cuerpo humano.

Aspecto del producto y contenido del envase

Alofisel es una suspensión inyectable. Durante el envío, las células pueden haberse asentado en el fondo de los viales formando un sedimento y deberán resuspenderse. Una vez que se han resuspendido

las células (aplicando suaves golpecitos con la mano), Alofisel es una suspensión homogénea de color blanco a amarillento.

Alofisel se suministra de manera individualizada a cada paciente. Una dosis individual de Alofisel consta de 4 viales de vidrio que contienen 6 mililitros de Alofisel cada uno, dentro de una caja de cartón.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{mes AAAA}>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.