

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alofisel  $5 \times 10^6$  cellen/ml dispersie voor injectie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### 2.1 Algemene beschrijving

Alofisel (darvadstrocel) bestaat uit geëxpandeerde menselijke allogene mesenchymale adulte stamcellen uit vetweefsel (geëxpandeerde stamcellen verkregen uit vetweefsel - eASC).

### 2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke injectieflacon bevat  $30 \times 10^6$  cellen (eASC) in 6 ml dispersie, wat overeenstemt met een concentratie van  $5 \times 10^6$  cellen/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie (injectie).

De dispersie van cellen kan zich op de bodem van de injectieflacon afzetten in de vorm van sediment. Na voorzichtige resuspensie is het product een witte tot geelachtige homogene dispersie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Alofisel is geïndiceerd voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve/licht actieve luminale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet adequaat hebben gereageerd op ten minste één conventionele of biologische behandeling. Alofisel moet alleen worden gebruikt na conditionering van de fistels (zie rubriek 4.2).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Alofisel mag enkel worden toegediend door een arts-specialist met ervaring in de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor Alofisel is geïndiceerd.

#### Dosering

Een enkele dosis darvadstrocel bestaat uit  $120 \times 10^6$  cellen geleverd in 4 injectieflacons. Elke injectieflacon bevat  $30 \times 10^6$  cellen in 6 ml dispersie. De volledige inhoud van de 4 injectieflacons moet worden toegediend voor de behandeling van maximaal twee inwendige openingen en maximaal drie uitwendige openingen. Dit betekent dat met een dosis van  $120 \times 10^6$  cellen maximaal drie fistelgangen met opening in de peri-anale streek kunnen worden behandeld.

De werkzaamheid of veiligheid van herhaalde toediening van Alofisel is niet vastgesteld.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Gegevens over het gebruik van darvadstrocel bij de oudere populatie zijn beperkt; wegens de celgebaseerde aard van darvadstrocel en de lokale toedieningsweg wordt echter niet verwacht dat het

voordeel-/risicoprofiel van darvadstrocel bij oudere patiënten zal verschillen van wat werd waargenomen bij niet-oudere patiënten. Bijgevolg is er geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van darvadstrocel bij patiënten met leverfunctiestoornis. Wegens de celgebaseerde aard van darvadstrocel en de lokale toedieningsweg, wordt echter niet verwacht dat het voordeel-/risicoprofiel van darvadstrocel bij patiënten met leverfunctiestoornis zal verschillen van wat werd waargenomen bij patiënten zonder leverfunctiestoornis. Bijgevolg is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverfunctiestoornis.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van darvadstrocel bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Wegens de celgebaseerde aard van darvadstrocel en de lokale toedieningsweg, wordt echter niet verwacht dat het voordeel-/risicoprofiel van darvadstrocel bij patiënten met nierfunctiestoornis zal verschillen van wat werd waargenomen bij patiënten zonder nierfunctiestoornis. Bijgevolg is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierfunctiestoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van darvadstrocel bij kinderen en adolescenten van 0 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

##### Perilesionaal gebruik

Voor injectie in het weefsel van het fistelkanaal in een chirurgische omgeving onder verdoving (algemeen of regionaal (zie rubriek 4.4)) volgens de onderstaande beschrijving.

In overeenstemming met de normen voor het behandelen van complexe peri-anale fistels is karakterisering van de fistels van de patiënt vereist vooraleer over te gaan tot behandeling. Het wordt aanbevolen dat ten minste 2 tot 3 weken voor de dag van toediening voorbereidende chirurgie wordt uitgevoerd ter verkenning (onder anesthesie) van de fistelanatomie (aantal aanwezige fistels en openingen), topografie (omvang en relatie met de sfincters en andere bekkenspieren), mogelijke geassocieerde complicaties (zoals abcessen) en of de lokale slijmvliesaanandoening mild van aard of inactief is. Grondige curettage van alle fistels is aanbevolen, met bijzondere nadruk op de inwendige openingen, met behulp van een metalen curette. In geval van een abces zijn incisie en drainage nodig en moeten setons worden geplaatst, indien van toepassing, overeenkomstig de routinematig toegepaste chirurgische procedures. Voordat toediening van Alofisel wordt ingepland, moet de chirurg ervoor zorgen dat er geen abcessen aanwezig zijn.

*Direct vóór toediening van Alofisel moeten de fistelgangen als volgt worden geconditioneerd:*

- a) Indien geplaatst, moeten setons worden verwijderd.
- b) Identificeren van de locatie van de inwendige openingen. Hiervoor wordt aanbevolen om een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) in te spuiten via de uitwendige openingen tot de oplossing via de inwendige openingen uitvloeit. Het inspuiten van andere substanties door de fistelgangen, zoals waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertone glucoseoplossingen is niet toegestaan, omdat deze stoffen de levensvatbaarheid van de cellen die moeten worden ingespoten in het gedrang brengen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).
- c) Voer met een metalen curette een grondige curettage van alle fistelgangen uit, met nadruk op de inwendige openingen.
- d) Sluit de inwendige openingen met hechtingen.

Na het conditioneren van de fistelgangen moet Alofisel worden toegediend in de volgende twee stappen:

1. Bereiding

- a) De houdbaarheidstijd: datum van Alofisel moet worden herbevestigd; injectieflacons moeten dan uit de buitenverpakking worden genomen.
- b) Resuspendeer de cellen door zachtjes op de bodem van de injectieflacons te tikken tot de dispersie homogeen is, en vermijd het vormen van luchtbellens. Elke injectieflacon moet onmiddellijk na resuspensie worden gebruikt om hersedimentatie van de cellen te vermijden.
- c) Verwijder de dop van de injectieflacon, keer voorzichtig de injectieflacon ondersteboven en zuig de hele inhoud voorzichtig op met een injectiespuit met een conventionele naald niet dunner dan 22G (zie rubriek 4.4).
- d) Vervang de naald door een langere naald, ook niet dunner dan 22G, om de beoogde injectieplaatsen te bereiken. Er is bijvoorbeeld een naald voor spinale anesthesie van ongeveer 90 mm lang nodig.
- e) Herhaal de stappen (b), (c) en (d) voor elke injectieflacon telkens als de cellen van één injectieflacon zijn geïnjecteerd.

2. Injectie

Twee van de injectieflacons moeten worden gebruikt voor de inwendige openingen en de resterende twee voor injectie langs de wanden van de fistelgangen (via de uitwendige openingen). Na het inbrengen van de naaldtip in elke beoogde injectielocatie, dient u een lichte aspiratie uit te voeren om intravasculaire toediening te vermijden.

- a) Injectie rond de inwendige openingen van de fistelgangen: breng de naald in via de anus en ga als volgt te werk:
  - Indien er een enkele inwendige opening is, injecteert u de inhoud van elk van de twee injectieflacons (de ene injectieflacon na de andere) in kleine hoeveelheden in het omringende weefsel van de enkele inwendige opening.
  - Indien er twee inwendige openingen zijn, injecteert u de inhoud van de eerste van de twee injectieflacons in kleine hoeveelheden in het weefsel rond één inwendige opening. Injecteer dan de inhoud van de tweede injectieflacon in kleine hoeveelheden in het weefsel rond de tweede inwendige opening.
- b) Injectie langs de wanden van de fistelgangen: breng de naald in via de uitwendige openingen en doe het volgende, vanuit het lumen van de fistel:
  - Indien er een enkele uitwendige opening is, injecteert u de inhoud van elk van de twee resterende injectieflacons afzonderlijk in het oppervlak van de weefselwanden over de lengte van de fistelgangen, door telkens kleine hoeveelheden van de cellendispersie in te brengen.
  - Indien er twee of drie uitwendige openingen zijn, injecteert u de inhoud van de resterende twee injectieflacons in gelijke delen tussen de betrokken gangen. De procedure voor injectie langs de wanden van de fistelgangen moet worden uitgevoerd op basis van eerder verworven kennis van de anatomie en topologie van de fistelgangen, vastgesteld bij het karakteriseren van de fistel. Zorg ervoor dat de cellen niet in het lumen van de fistelgangen worden geïnjecteerd om celledkage te vermijden.

Masseer het gebied rond de uitwendige openingen zachtjes gedurende 20-30 seconden en bedek de uitwendige openingen met een steriel verband.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, runderserum of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Terugvinden herkomst

De eisen omtrent het terugvinden van de herkomst voor geneesmiddelen voor celtherapie moeten van toepassing zijn. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen moeten de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar na de vervaldatum van het product worden bewaard.

##### Algemeen

Alofisel kan sporen van gentamycine of benzylpenicilline en streptomycine bevatten. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor antibiotica van deze klasse.

Lokale anesthesie is niet aanbevolen, omdat het effect van lokale anesthetica op de geïnjecteerde cellen niet bekend is (zie rubriek 4.2).

Het injecteren van elke stof anders dan natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) (bijv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertone glucoseoplossingen) (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.5) via de fistelgangen is niet toegestaan vóór, tijdens of na de injectie van Alofisel, omdat deze de levensvatbaarheid van de cellen in het gedrang kan brengen en bijgevolg de effectiviteit van de behandeling kan beïnvloeden.

Alofisel mag niet worden toegediend met een naald dunner dan 22G. Naalden met een dunnere gauge kunnen celdisruptie veroorzaken tijdens de injectie en kunnen de levensvatbaarheid van de cellen in het gedrang brengen en bijgevolg de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden.

##### Overdracht van een infectieus agens

Omdat Alofisel levende stamcellen bevat en dus niet kan worden gesteriliseerd, bestaat er een risico van overdracht van infectieuze agentia. Dit risico wordt echter gering geacht en in het productieproces onder controle gehouden. Zorgverleners die darvadstrocel toedienen, moeten daarom patiënten na de behandeling controleren op verschijnselen en symptomen van infecties en zo nodig adequaat behandelen.

##### Conditioneringsreacties

Het conditioneren van fistels is in verband gebracht met proctalgie en procedurele pijn (zie rubriek 4.8).

##### Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten behandeld met Alofisel mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd.

*In vitro*-onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat de levensvatbaarheid van de cellen en immunomodulerende functie van Alofisel niet worden beïnvloed door de aanwezigheid van klinisch relevante concentraties van conventionele behandelingen voor de ziekte van Crohn (infliximab, methotrexaat en azathioprine).

Het injecteren van elke stof anders dan natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) (bijv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertone glucoseoplossingen) (zie

rubriek 4.2 en rubriek 4.4) via de fistelgangen en gebruik van lokale anesthesie zijn niet aanbevolen omdat het effect op de geïnjecteerde cellen niet bekend is (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van darvadstrocel bij zwangere vrouwen.

Er is geen dieronderzoek beschikbaar met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Darvadstrocel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of darvadstrocel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Alofisel moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Darvadstrocel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek en na het in de handel brengen waren de meest gemelde bijwerkingen anaal abces, proctalgie en anale fistels met als meest gemelde ernstige bijwerkingen anaal abces en anale fistels.

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen, gebaseerd op de ervaring uit klinisch onderzoek en na het in de handel brengen, is geordend volgens systeem/orgaanklasse. De frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd op basis van gegevens uit klinisch onderzoek als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Anaal abces*
Maagdarmselselaandoeningen	Vaak	Proctalgie*,†
	Vaak	Anale fistels*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Procedurele pijn†

\*Ook vastgesteld na het in de handel brengen

†Conditioneringsreacties die optreden tot zeven dagen na het voorbereiden van de fistel op de behandeling.

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden geconstateerd in het multicenter klinische hoofdonderzoek ADMIRE-CD.

#### *Anaal abces*

Tot week 52 kregen 20 (19,4%) en 14 (13,7%) patiënten 21 en 19 anale abcessen in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep, waarvan 4 en 5 anale abcessen in de respectieve groepen (3,9% van de patiënten in beide groepen) ernstig van aard waren. Behandelingsgerelateerde anale abcessen werden gemeld bij 8 (7,8%) en 9 (8,8%) patiënten in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep. Tot week 104 kregen 15 (14,6%) en 8 (7,8%) patiënten 15 en 9 ernstige anale abcessen in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep.

#### *Proctalgie*

Tot week 52 kregen 15 (14,6%) en 12 (11,8%) patiënten 20 en 17 voorvallen van proctalgie in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep; geen van de voorvallen van proctalgie was ernstig van aard in beide groepen tot week 104. Behandelingsgerelateerde proctalgie werd gemeld bij 5 (4,9%) en 8 (7,8%) patiënten in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep. In de groep met Alofisel waren er geen patiënten met voorvallen van proctalgie van ernstige aard, en 3,9% patiënten met 4 voorvallen van proctalgie in de controlegroep.

#### *Anale fistels*

Tot week 52 kregen 11 (10,7%) en 8 (7,8%) patiënten 12 en 8 anale fistels in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep; geen ervan was ernstig van aard. Behandelingsgerelateerde anale fistels werden gemeld bij 3 (2,9%) en 3 (2,9%) patiënten in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep. Tot week 104 kregen 5 (4,9%) en 1 (< 1,0%) patiënten 5 en 1 ernstige anale fistels in respectievelijk de groep met Alofisel en de controlegroep.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Over overdosering van Alofisel zijn geen gegevens beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, andere immunosuppressiva, ATC-code: L04AX08.

## Werkingsmechanisme

Darvadstrocel bevat geëxpandeerde stamcellen uit vetweefsel (eASC), die immunomodulerende en anti-inflammatoire effecten vertonen op ontstekingsplaatsen.

Anale fistels treden normaal gezien op als scheurtjes die doordringen in het darmlumen en het peri-anale huidoppervlak, en worden gekenmerkt door lokale ontsteking met exacerbatie door bacteriële infecties en fecale besmetting. In het ontstoken gebied is sprake van infiltratie van geactiveerde lymfocyten en lokale afgifte van inflammatoire cytokinen.

Inflammatoire cytokinen, in het bijzonder IFN- $\gamma$  dat wordt afgegeven door geactiveerde immuuncellen (d.w.z. lymfocyten), activeren de eASC. Na hun activering, belemmeren de eASC de proliferatie van geactiveerde lymfocyten en verminderen ze de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen. Deze immuunregulerende activiteit vermindert de ontsteking, waardoor de weefsels rond de fistelgang kunnen genezen.

## Farmacodynamische effecten

In het ADMIRE-CD-onderzoek werd 63/103 van de met eASC behandelde patiëntpopulatie geanalyseerd voor de aanwezigheid van donor-specifieke antilichamen (DSA) aan de start en bij week 12. In week 12 lieten 23/63 (36%) antidonor-antilichaamproductie zien. Van de patiënten met DSA in week 12 werden er bij 7/23 (30%) geen DSA meer aangetroffen in week 52. Gebrek aan *de novo* generatie van DSA werd waargenomen tussen week 12 en week 52. Een relatie tussen DSA resultaten en veiligheid of werkzaamheid tot week 52 werd niet gezien in de geteste subset.

## Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Alofisel werd beoordeeld in het ADMIRE-CD-onderzoek. Dit was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter klinisch onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van Alofisel voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Er werd een totaal aantal van 212 patiënten gerandomiseerd en 205 patiënten kregen in een 1:1 verhouding een lokale injectie van ofwel darvadstrocel  $120 \times 10^6$  cellen of placebo. De patiënten hadden een drainage ondergaan van complexe peri-anale fistels met inadequate respons op ten minste één van de volgende behandelingen: antibiotica, immunosuppressiva of anti-TNF's. Gelijktijdig gebruik van stabiele doses immunosuppressiva (18% van de patiënten) of anti-TNF's (33%) of beide (28%) was toegestaan tijdens het onderzoek.

Het primaire eindpunt was de gecombineerde remissie in week 24 na de onderzoeksbehandeling, gedefinieerd als klinische sluiting van alle behandelde fistels (geen afscheiding, ook niet bij zachte vingerdruk) en geen accumulatie ( $> 2$  cm) bevestigd met een geblindeerde centrale MRI. De belangrijkste secundaire eindpunten waren gedefinieerd als klinische remissie (klinische sluiting van alle behandelde fistels) en respons (klinische sluiting van ten minste 50% van alle behandelde fistels) in week 24. Er was ook een langdurige opvolging tot week 52.

	Groep met Alofisel (Alofisel+standaardbehandeling*) N = 103	Controlegroep (Placebo+standaardbehandeling*) N = 102	p-waarde
Gecombineerde remissie in week 24 (% patiënten)	52	35	0,019
Gecombineerde remissie in week 52 (% patiënten)	56	38	0,009

\* Inclusief abcesdrainage, setonplaatsing/-verwijdering, curettage, hechting van inwendige openingen en medische behandelingen



De resultaten van de belangrijkste secundaire eindpunten tonen aan dat het aandeel patiënten met klinische remissie in week 24, 55% was in de groep met Alofisel en 42% in de controlegroep ( $p = 0,052$ ) en de overeenstemmende responscijfers waren 69% en 55% ( $p = 0,039$ ).

Het aandeel patiënten met klinische remissie in week 52 was 59% in de groep met Alofisel en 41% in de controlegroep ( $p = 0,012$ ) en de overeenstemmende responscijfers waren 66% en 55% ( $p = 0,114$ ). Bij een beperkt aantal patiënten dat werd opgevolgd tot week 104, was de klinische remissie in week 104, 56% in de groep met Alofisel en 40% in de controlegroep.

In de groep met Alofisel was het aantal patiënten met gecombineerde remissie in week 24 dat vervolgens tegen week 52 anale abcessen/anale fistels had ontwikkeld 2,9% (3/103), terwijl het aantal patiënten zonder gecombineerde remissie in week 24 dat vervolgens tegen week 52 anale abcessen/anale fistels had ontwikkeld 9,7% (10/103) bedroeg.

In de controlegroep was het aantal patiënten met gecombineerde remissie in week 24 dat vervolgens tegen week 52 anale abcessen/anale fistels had ontwikkeld 4,9% (5/102), terwijl het aantal patiënten zonder gecombineerde remissie in week 24 dat tegen week 52 anale abcessen/anale fistels had ontwikkeld 2,9% (3/102) bedroeg.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Alofisel in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van anale fistels (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De hoedanigheid en het bedoelde klinische gebruik van darvadstrocel zijn van dien aard dat conventionele onderzoeken van de farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie) niet van toepassing zijn.

Er werden onderzoeken naar de biodistributie uitgevoerd in preklinische modellen met als doel het evalueren van de persistentie van eASC op de injectieplaats en hun mogelijke migratie naar andere weefsels of orgaansystemen. Na peri-anale en intrarectale injectie van menselijke eASC bij athymische ratten waren er in het rectum en jejunum cellen aanwezig op de injectieplaats gedurende ten minste 14 dagen; deze cellen waren niet detecteerbaar na 3 maanden. eASC waren niet aanwezig in weefsels geanalyseerd na 3 maanden of 6 maanden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Er is geen onderzoek naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd voor darvadstrocel omdat preklinisch onderzoek naar de biodistributie geen migratie en integratie van eASC in de voortplantingsorganen heeft aangetoond na toediening van eASC via verschillende toedieningswegen.

Het effect van *ex vivo*-expansie op de genetische stabiliteit van cellen werd *in vitro* beoordeeld, zonder enige aanwijzing van carcinogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (bevat aminozuren, vitamines, zouten en koolhydraten).  
Humaan albumine.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

72 uur.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren tussen 15 °C en 25 °C.

Bewaar het geneesmiddel altijd in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht en vocht en altijd in de verzenddoos tot het tijdstip van toediening, om de vereiste temperatuur te handhaven.

Houd de doos weg van warmte- en directe lichtbronnen.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Niet bestralen of op een andere manier steriliseren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie**

Type I glazen injectieflacons. Elke injectieflacon bevat 6 ml eASC-dispersie en is afgesloten met een rubberen stop en een flip-off verzegeling. De injectieflacons zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte: 4 flacons.

1 dosis bestaat uit 4 flacons van 6 ml (24 ml in totaal)

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Voorbereiding vóór toediening

Alofisel mag niet worden gefilterd of toegediend met een naald dunner dan 22G (*zie rubriek 4.4*). Direct vóór gebruik moet Alofisel geresuspendeerd worden door zachtjes op de bodem van de injectieflacon te tikken tot de dispersie homogeen is, vermijd daarbij vorming van luchtbelletjes. Voor verdere informatie over het gebruik van Alofisel, zie rubriek 4.2.

#### Voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Alofisel (vast en vloeibaar afval) moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig lokale voorschriften voor de behandeling van materiaal van menselijke oorsprong.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1261/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste registratie: 23 maart 2018  
Datum van laatste verlenging: 10 januari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van Alofisel in elke lidstaat moet de vergunninghouder afspraken maken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en opmaak van het educatieve programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma. Het educatieve programma heeft als doel informatie te verstrekken over hoe het product correct wordt toegediend, om het risico op medicatiefouten tot het minimum te beperken en voor een betere bewustmaking in verband met de mogelijke overdracht van besmettelijke stoffen.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Alofisel op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren van wie wordt verwacht dat ze Alofisel zullen voorschrijven en gebruiken, toegang hebben tot de educatieve materialen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

- **Het educatieve materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** moet bestaan uit:
  - De Samenvatting van de productkenmerken.
  - Gids voor apothekers met instructies voor het correct in ontvangst nemen en opslaan van Alofisel.
  - Video-gids voor chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij het bereiden en toedienen van Alofisel.
  - Gids voor chirurgen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met een beschrijving van de wijze van toediening.
  - Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met informatie over de kans op een microbiële infectie en advies over de te volgen stappen indien een positieve cultuur wordt geïdentificeerd.
- Dit materiaal zal de volgende hoofdelementen bevatten:
  - Relevante informatie over het risico op medicatiefouten en kans op overdracht van infectieuze agentia, en details over hoe deze tot het minimum worden beperkt, met instructies voor ontvangst, opslag en toediening (d.w.z. conditioneren van fistels, bereiding en injectie).
  - Instructies over het omgaan met medicatiefouten en overbrengen van infectieuze agentia.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid van Alofisel op te volgen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek Cx601-0303 naar een enkele toediening van Cx601 voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.	Eindrapport aan de EMA: 1Q/2Q 2024

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

#### **A. ETIKETTERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ALOFISEL 5 x 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor injectie.  
Darvadstrocel.

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon bevat 30 x 10<sup>6</sup> cellen in 6 ml dispersie.  
Het geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) en humaan albumine. Zie bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie.  
1 dosis bestaat uit 4 injectieflacons van 6 ml (in totaal 24 ml)  
30 × 10<sup>6</sup> cellen/6 ml  
4 flacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.  
Perilesionaal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren tussen 15 °C en 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar het geneesmiddel in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht en vocht en altijd in de verzenddoos tot het tijdstip van toediening, om de vereiste temperatuur te handhaven.

Niet bestralen of op een andere manier steriliseren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Dit geneesmiddel bevat menselijke cellen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften voor de behandeling van afval van menselijk materiaal.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1261/001

**13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

Niet van toepassing.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**GLAZEN INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

ALOFISEL 5 x 10<sup>6</sup> cellen/ml injectie.  
Darvadstrocel.  
Perilesionaal gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 x 10<sup>6</sup> cellen/6 ml

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Alofisel 5 x 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor injectie** darvadstrocel

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of chirurg.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw chirurg of arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Alofisel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Alofisel en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Het actieve bestanddeel van Alofisel is darvadstrocel; het bestaat uit stamcellen die uit vetweefsel van een gezonde volwassen donor worden genomen (zogenaamde allogene stamcellen) en vervolgens in een laboratorium worden gekweekt. Volwassen stamcellen zijn een speciaal type cellen die zich in veel volwassen weefsels bevinden; hun belangrijkste rol is het weefsel waarin ze worden aangetroffen, te herstellen.

Alofisel is een geneesmiddel voor de behandeling van complexe peri-anale fistels bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn (een ziekte die ontsteking in de darm veroorzaakt) wanneer de andere symptomen van de ziekte onder controle of mild van aard zijn. Peri-anale fistels zijn abnormale kanalen die een verbinding vormen tussen het onderste deel van het darmkanaal (het rectum en de anus) en de huid rond de anus, zodat er één of meer openingen in de nabijheid van de anus verschijnen. Peri-anale fistels worden complex genoemd indien ze meerdere kanalen en openingen hebben, indien ze diep in uw lichaam doordringen of indien ze gepaard gaan met andere complicaties zoals etterophoping (geïnfecteerd vocht, ook abces genaamd). Peri-anale fistels kunnen pijn, irritatie en etterafscheiding veroorzaken via de openingen naar de huid.

Alofisel wordt gebruikt wanneer de fistels niet voldoende hebben gereageerd op een eerdere behandeling. Wanneer het dicht bij de peri-anale fistels wordt ingespoten, doet Alofisel de ontsteking afnemen, waardoor de kans op genezing van de fistels toeneemt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet worden toegediend?**

- U bent allergisch voor darvadstrocel, runderserum of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of chirurg voordat u dit middel gaat krijgen.

Alofisel kan sporen van gentamycine of benzylpenicilline en streptomycine (antibiotica) bevatten. Hiermee moet rekening worden gehouden als u allergisch bent voor deze antibiotica, want deze antibiotica worden gebruikt bij de productie van dit geneesmiddel.

Alofisel is een behandeling met levende cellen en kan om deze reden niet worden gesteriliseerd. Het product wordt gecontroleerd op verschillende tijdstippen tijdens de productie zodat het vrij van infectie is. Omdat de laatste controle plaatsvindt net voordat Alofisel naar het ziekenhuis wordt verzonden, zijn de resultaten van deze laatste controle niet bekend wanneer het aan u wordt toegediend. In het onwaarschijnlijke geval dat de resultaten op een infectie wijzen, wordt uw behandelingsteam geïnformeerd; zij zullen u zeggen of u laboratoriumonderzoeken moet ondergaan of behandeling moet krijgen voor de infectie. Indien u zich na de procedure ziek voelt of koorts hebt, breng uw arts zo snel mogelijk op de hoogte.

Voordat u Alofisel krijgt, worden uw fistels voorbereid. U kunt pijn ervaren in het rectum of de anus, en pijn die optreedt na de voorbereiding van de fistels.

Nadat u Alofisel heeft gekregen mag u geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren voor transplantatie.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig en effectief is bij gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts/chirurg voordat u dit geneesmiddel gaat krijgen. Behandeling met Alofisel is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vruchtbare vrouwen moeten een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling met Alofisel.

Het effect van Alofisel op vrouwen die borstvoeding geven is niet bekend, en het kan schadelijk zijn voor uw kind dat borstvoeding krijgt. Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of stoppen met de behandeling van Alofisel, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Alofisel voor de moeder.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet waarschijnlijk dat Alofisel uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen, zal beïnvloeden.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Alofisel wordt u altijd door een zorgverlener toegediend.

Het kan zijn dat u een eerste consult met de chirurg heeft gehad, 2 tot 3 weken vóór de toediening van Alofisel. De volgende informatie gaat over de dag waarop u Alofisel krijgt toegediend.

Alofisel wordt door een chirurg geïnjecteerd in het weefsel van het fistelkanaal.

De aanbevolen dosis is 4 flacons van 6 ml ( $120 \times 10^6$  cellen).

Vóór de behandeling met Alofisel krijgt u een verdovingsmiddel.

Wanneer u verdoofd bent (algemene of regionale verdoving), zal uw chirurg het volgende doen:

- de fistels voorbereiden met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) en eventueel littekenweefsel verwijderen.
- de inwendige openingen van de fistels hechten.
- Alofisel injecteren. De helft van de dosis wordt geïnjecteerd in het weefsel rond de inwendige openingen van de fistels, en de andere helft van de dosis in de weefselwanden over de lengte van de fistels.
- een zachte massage van 20 tot 30 seconden van het gebied waar de fistel zich opent op de huid bij uw anus.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of chirurg.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen van de behandeling met Alofisel zijn verbonden met de voorbereiding van uw fistels. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen vrij mild van aard en verdwijnen ze binnen enkele dagen na de fistelprocedure. Deze bijwerkingen kunnen tot zeven dagen na de procedure optreden.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- anaal abces
- anale fistels
- proctalgie (pijn in het rectum of de anus)
- procedurele pijn (pijn na de fistelvoorbereiding)

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of chirurg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor artsen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos.

Bewaren tussen 15 °C en 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Het geneesmiddel in de kartonnen buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht, en altijd in de verzenddoos tot het tijdstip van toediening, om de vereiste temperatuur te handhaven.

Alofisel mag niet worden bestraald of op een andere manier gesteriliseerd.



## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is darvadstrocel, dat bestaat uit menselijke stamcellen, afgenomen uit het vetweefsel van een gezonde volwassen donor, die vervolgens in het laboratorium worden gekweekt (geëxpandeerd) en worden toegediend in een concentratie van  $5 \times 10^6$  cellen per milliliter in injectieflacons die elk 6 milliliter bevatten, d.w.z.  $30 \times 10^6$  cellen per injectieflacon.
- Voor het bewaren van de cellen worden er twee hulpstoffen gebruikt: de ene is een vloeistof, Dulbecco's Modified Eagle's Medium genaamd, die voedingsstoffen voor de cellen bevat (aminozuren, vitamines, zouten en koolhydraten), en de andere is humaan albumine, een neutraal eiwit dat in het menselijk lichaam wordt aangetroffen.

### **Hoe ziet Alofisel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Alofisel is een dispersie voor injectie. Tijdens de verzending kunnen de cellen zich in de vorm van sediment afzetten op de bodem van de injectieflacons zodat deze opnieuw moeten worden gesuspenderd. Na resuspensie van de cellen (door zacht handmatig tikken), is Alofisel een witte tot geelachtige homogene dispersie.

Alofisel wordt geleverd per patiënt op individuele basis. Een individuele dosis Alofisel bevat 4 glazen injectieflacons met elk 6 milliliter Alofisel, in een kartonnen doos.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### Terugvinden herkomst

De eisen omtrent het terugvinden van de herkomst voor geneesmiddelen voor celtherapie moeten van toepassing zijn. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen moeten de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende 30 jaar na de vervaldatum van het product worden bewaard.

### Vorbereiding vóór toediening

Alofisel mag niet worden gefilterd of toegediend met een naald dunner dan 22G. Direct vóór gebruik moet Alofisel geresuspendeerd worden door zachtjes op de bodem van de injectieflacon te tikken tot de dispersie homogeen is, vermijd daarbij vorming van luchtbelletten.

### Toediening

*Direct vóór toediening van Alofisel moeten de fistelgangen als volgt worden geconditioneerd:*

- a) Indien geplaatst, moeten setons worden verwijderd.
- b) Identificeren van de locatie van de inwendige openingen. Hiervoor wordt aanbevolen om een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) in te spuiten via de uitwendige openingen tot de oplossing via de inwendige openingen uitvloeit. Het inspuiten van andere substanties door de fistelgangen, zoals waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertone glucoseoplossingen is niet toegestaan, omdat deze stoffen de levensvatbaarheid van de cellen die moeten worden ingespoten nadelig beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).
- c) Voer met een metalen curette een grondige curettage van alle fistelgangen uit, met nadruk op de inwendige openingen.
- d) Sluit de inwendige openingen met hechtingen.

*Na het conditioneren van de fistelgangen moet Alofisel worden toegediend in de volgende twee stappen:*

#### 1. Bereiding

- a) De houdbaarheidsdatum van Alofisel moet opnieuw worden gecontroleerd; injectieflacons moeten vervolgens uit de buitenverpakking worden genomen.
- b) Resuspendeer de cellen door zachtjes op de bodem van de injectieflacons te tikken tot de dispersie homogeen is, en vermijd het vormen van luchtbelletten. Elke injectieflacon moet onmiddellijk na resuspensie worden gebruikt om hersedimentatie van de cellen te voorkomen.
- c) Verwijder de dop van de injectieflacon, keer voorzichtig de injectieflacon ondersteboven en zuig de hele inhoud voorzichtig op met een injectiespuit met een conventionele naald niet dunner dan 22G (zie rubriek 4.4).
- d) Vervang de naald door een langere naald, ook niet dunner dan 22G, om de beoogde injectieplaatsen te bereiken. Er is bijvoorbeeld een naald voor spinale anesthesie van ongeveer 90 mm lang nodig.
- e) Herhaal de stappen (b), (c) en (d) voor elke injectieflacon telkens wanneer de cellen van één injectieflacon zijn geïnjecteerd.

#### 2. Injectie

Twee van de injectieflacons moeten worden gebruikt voor de inwendige openingen en de resterende twee voor injectie langs de wanden van de fistelgangen (via de uitwendige openingen). Na het inbrengen van de naaldpunt in elke beoogde injectielocatie, dient u een lichte aspiratie uit te voeren om intravasculaire toediening te vermijden.

- a) Injectie rond de inwendige openingen van de fistelgangen: breng de naald in via de anus en ga als volgt te werk:
  - Indien er een enkele inwendige opening is, injecteert u de inhoud van elk van de twee injectieflacons (de ene injectieflacon na de andere) in kleine hoeveelheden in het omringende weefsel van de enkele inwendige opening.

- Indien er twee inwendige openingen zijn, injecteert u de inhoud van de eerste van de twee injectieflacons in kleine hoeveelheden in het weefsel rond één inwendige opening. Injecteer dan de inhoud van de tweede injectieflacon in kleine hoeveelheden in het weefsel rond de tweede inwendige opening.
- b) Injectie langs de wanden van de fistelgangen: breng de naald in via de uitwendige openingen en doe het volgende, vanuit het lumen van de fistel:
  - Indien er een enkele uitwendige opening is, injecteert u de inhoud van elk van de twee resterende injectieflacons afzonderlijk in het oppervlak van de weefselwanden over de lengte van de fistelgangen, door telkens kleine hoeveelheden van de cellendispersie in te brengen.
  - Indien er twee of drie uitwendige openingen zijn, injecteert u de inhoud van de resterende twee injectieflacons in gelijke delen tussen de betreffende gangen. De procedure voor injectie langs de wanden van de fistelgangen moet worden uitgevoerd op basis van eerder verworven kennis van de anatomie en topologie van de fistelgangen, vastgesteld bij het karakteriseren van de fistel. Zorg ervoor dat de cellen niet in het lumen van de fistelgangen worden geïnjecteerd om lekkage van cellen te vermijden.

Masseer het gebied rond de uitwendige openingen zachtjes gedurende 20-30 seconden en bedek de uitwendige openingen met een steriel verband.

#### Voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Alofisel (vast en vloeibaar afval) moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de behandeling van materiaal van menselijke oorsprong.