

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alofisel 5 milhões de células/ml suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

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

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

A experiência atual sobre a eficácia ou a segurança da administração repetida de Alofisel é limitada.

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso hepático ou renal

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Para uso intralesional num ambiente cirúrgico com anestesia (geral ou local).

Em linha com as normas para o controlo de fístulas perianais complexas, é necessária a caracterização das fístulas do doente antes do tratamento. Isto inclui um conhecimento profundo da sua anatomia (número de fístulas e de aberturas existentes), da topografia (extensão e relação com os esfíncteres e outros músculos pélvicos) e as potenciais complicações associadas (tais como abscessos). Antes de agendar a administração de Alofisel, o cirurgião tem de garantir que não existem abscessos e que a doença mucosa local é ligeira ou inativa. No caso de um abscesso, é necessária incisão e drenagem, e devem ser colocados *setons* (sedenhos), se adequado, de acordo com os procedimentos cirúrgicos de rotina.

Antes da administração de Alofisel, os trajetos fistulosos devem ser condicionados da seguinte forma:

Em primeiro lugar, se estiverem colocados *setons* (sedenhos), estes têm de ser retirados. O condicionamento dos trajetos fistulosos abrange os seguintes passos:

- a) Identificar a localização das aberturas internas. Para isto, recomenda-se injetar solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) através das aberturas externas até começar a sair pelas aberturas internas. A injeção de qualquer outra substância através dos tratos das fístulas, tais como peróxido de hidrogénio, azul de metileno, soluções iodadas ou soluções hipertónicas de glicose não é permitida, pois estes agentes comprometem a viabilidade das células que serão injetadas.
- b) Efetuar uma curetagem vigorosa de todos os trajetos fistulosos, com ênfase especial nas áreas das aberturas internas, utilizando uma cureta metálica.
- c) Suturar as aberturas internas para as fechar.

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

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

2. Injeção

Devem ser utilizados dois dos frascos para injetáveis para as aberturas internas e os restantes dois para as aberturas externas. Como é prática comum para as injeções intratecidos, imediatamente após introduzir a ponta da agulha em cada local de injeção pretendido, efetuar uma ligeira aspiração para evitar uma administração intravascular.

- a) Injeção em redor das aberturas internas dos trajetos fistulosos: inserir a agulha através do ânus e proceder da seguinte forma:
 - Se existir uma única abertura interna, injetar o conteúdo de cada um dos dois frascos para injetáveis (um a seguir ao outro) em pequenos depósitos dentro do tecido que rodeia a abertura interna única.
 - Se existirem duas aberturas internas, injetar o conteúdo do primeiro dos dois frascos para injetáveis em pequenos depósitos dentro do tecido que rodeia uma das aberturas internas. Em seguida, injetar o conteúdo do segundo frasco para injetáveis dentro do tecido que rodeia a segunda abertura interna e fazer pequenos depósitos da suspensão celular.

- b) Injeção ao longo das paredes dos trajetos fistulosos: inserir a agulha através das aberturas externas e, a partir do lúmen das fístulas:
 - Se existir uma única abertura externa, injetar separadamente o conteúdo de cada um dos frascos para injetáveis restantes superficialmente dentro do tecido das paredes, ao longo do comprimento dos trajetos fistulosos, fazendo pequenos depósitos da suspensão celular.
 - Se existirem duas ou três aberturas externas, injetar o conteúdo dos dois frascos para injetáveis restantes equitativamente entre os trajetos associados.
O procedimento para injeção ao longo das paredes dos trajetos fistulosos deve ser efetuado com base no conhecimento prévio da anatomia e da topologia dos mesmos, conforme determinado durante a caracterização das fístulas. Certificar-se de que as células não são injetadas no lúmen dos trajetos fistulosos para evitar fuga de células.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alofisel pode conter vestígios de benzilpenicilina e de estreptomicina. Isto deve ser levado em consideração em doentes com hipersensibilidade aguda conhecida (anteriores de reações anafiláticas) a estas classes de substâncias.

Não é recomendada anestesia local devido ao efeito desconhecido dos anestésicos locais nas células injetadas.

A utilização de peróxido de hidrogénio, azul de metileno, soluções iodadas ou de soluções hipertónicas de glicose através dos trajetos fistulosos não é permitida antes, durante ou após a injeção de Alofisel, pois pode comprometer a viabilidade das células e, por conseguinte, pode afetar a eficácia do tratamento.

Alofisel é indicado apenas para injeção intralesional. Alofisel não pode ser administrado com uma agulha mais fina do que 22G. As agulhas de diâmetro inferior podem causar rutura das células durante a injeção e podem comprometer a viabilidade das células e, por conseguinte, afetar a eficácia do tratamento.

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

Reações ao condicionamento

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*.

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

Não são recomendados corantes e anestesia local devido ao efeito desconhecido dos anestésicos locais nas células injetadas (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados disponíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada das reações adversas

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

Tabela 1. Reações adversas

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Abcesso anal

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

Proctalgia

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

Fístula anal

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foi comunicado qualquer caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo ADMIRE-CD, 36% da população de doentes tratados com eASC demonstrou produção de anticorpos anti-dador na Semana 12. Dos doentes com anticorpos dador-específicos (DSA; donor-specific antibodies) na Semana 12, 30% já não tinham DSA na Semana 52. Foi observada ausência de geração de DSA *de novo* entre a Semana 12 e a Semana 52. Existem dados limitados mas não parece haver um efeito prejudicial dos DSA na eficácia e na segurança.

Eficácia e segurança clínicas

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

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

O parâmetro de avaliação principal era a remissão combinada na Semana 24 após o tratamento do estudo, definida com o encerramento clínico de todas as fístulas tratadas (ausência de supuração apesar de compressão suave com os dedos) e ausência de coleção (>2 cm) confirmada por RM centralizada em ocultação. Os parâmetros secundários principais foram definidos como remissão clínica (encerramento clínico de todas as fístulas tratadas) e resposta clínica (encerramento clínico de, pelo menos, 50% de todas as fístulas tratadas) na Semana 24. Além disso, foi efetuado um seguimento de longa duração até à Semana 52.

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

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

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

A proporção de doentes com remissão clínica na Semana 52 foi de 59% no grupo de Alofisel e de 41% no grupo controlo (p=0,012) e os valores correspondentes para a resposta foram de 66% e 55% (p=0,114). Num número limitado de doentes seguidos até à Semana 104, a remissão clínica na Semana 104 foi de 56% no grupo de Alofisel e de 40% no grupo controlo.

No grupo de Alofisel, o número de doentes que teve remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 2,9% (3/103), enquanto o número de doentes sem remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 9,7% (10/103).

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

o número de doentes sem remissão combinada na Semana 24 e que subsequentemente desenvolveu abscessos/fístulas anais até à Semana 52 foi de 2,9% (3/102).

A experiência atual sobre a eficácia ou a segurança da administração repetida de Alofisel é limitada.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O medicamento destina-se a injeção intralesional.

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento para o darvadstrocel porque os estudos de biodistribuição pré-clínicos indicaram ausência de migração e de integração das eASC nos órgãos reprodutivos após a administração de eASC através de vias diferentes.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Albumina humana.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

48 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar entre 15°C e 25°C.

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

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

Não irradiar.

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1261/001

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Alofisel em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional competente. O objetivo do programa educativo é fornecer informação sobre como

administrar corretamente o medicamento, de modo a minimizar o risco de erros de medicação e para aumentar a consciencialização relativamente à potencial transmissão de agentes infecciosos.

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

- **O material educacional para profissionais de saúde** deve conter:
 - O Resumo das Características do Medicamento
 - Guia para os farmacêuticos com instruções sobre a receção e conservação apropriadas de Alofisel.
 - Guia, sob a forma de um vídeo, para os cirurgiões e outros profissionais de saúde envolvidos na preparação e administração de Alofisel.
 - Guia para os cirurgiões e outros profissionais de saúde com a descrição do modo de administração
 - Guia para os profissionais de saúde fornecendo informação sobre o potencial para contaminação microbiana e conselhos sobre os passos a seguir no caso de ser identificada uma cultura positiva.

- Devem conter os seguintes elementos chave:
 - Informação relevante sobre o risco de erros de medicação e o potencial para transmissão de agentes infecciosos e pormenores sobre como os minimizar, incluindo instruções para a receção, conservação e administração (ou seja, condicionamento de fístulas, preparação e injeção).
 - Instruções sobre como gerir erros de medicação e transmissão de agentes infecciosos.

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

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

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ALOFISEL 5 milhões de células/ml suspensão injetável
Darvadstrocel

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso intralesional

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {XX-XXX-XXXX às XX:XX CET}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Não irradiar.

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

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

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

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

EU/1/17/1261/001

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

Lote {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE VIDRO

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

ALOFISEL 5 milhões de células/ml suspensão injetável
Darvadstrocel
Uso intralesional

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {XX-XXX-XXXX às XX:XX CET}

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

Lote {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6 ml
30 milhões de células

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Alofisel 5 milhões de células/ml suspensão injetável Darvadstrocel

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Alofisel e para que é utilizado

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

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de receber Alofisel

Não pode receber Alofisel:

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

Advertências e precauções

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como é administrado Alofisel

Alofisel é administrado por um cirurgião muito perto ou dentro das suas fístulas.

A dose recomendada é de 120 milhões de células.

Antes do tratamento com Alofisel irá receber um anestésico.

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

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Alofisel

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

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

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

Não refrigerar ou congelar.

Manter o medicamento dentro da embalagem de cartão.

Alofisel não pode ser irradiado.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alofisel

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

Qual o aspeto de Alofisel e conteúdo da embalagem

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

TiGenix S.A.U.

C/Marconi 1

Parque Tecnológico de Madrid
28760 Tres Cantos, Madrid
Espanha
Tel.: +34 91 804 92 64
Fax: +34 91 804 92 63
info@tigenix.com

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

Outras fontes de informação

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