

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alofisel  $5 \times 10^6$  κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Alofisel (darvadstrocel) είναι ανεπτυγμένα ανθρώπινα αλλογενή μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ενηλίκων τα οποία εξάγονται από λιπώδη ιστό (ανεπτυγμένα βλαστοκύτταρα λιπώδους ιστού - eASC).

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει  $30 \times 10^6$  κύτταρα (eASC) σε 6 mL εναιωρήματος, το οποίο αντιστοιχεί σε συγκέντρωση  $5 \times 10^6$  κυττάρων/mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα (ένεση)

Το εναιώρημα των κυττάρων μπορεί να έχει συγκεντρωθεί στον πυθμένα του φιαλιδίου και να έχει σχηματίσει ίζημα. Μετά την ελαφρά επαναιώρηση, το προϊόν είναι ένα λευκό έως κιτρινωπό ομογενές εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Alofisel ενδείκνυται για τη θεραπεία των σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ενήλικες ασθενείς με μη ενεργή/ήπια ενεργή ενδοαυλική νόσο του Crohn, στις περιπτώσεις όπου τα συρίγγια εμφανίζουν ανεπαρκή απόκριση σε τουλάχιστον μία συμβατική ή βιολογική θεραπεία. Το Alofisel πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά τον καθαρισμό των συριγγίων (βλ. παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Alofisel πρέπει να χορηγείται μόνο από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Alofisel.

#### Δοσολογία

Μία δόση darvadstrocel αποτελείται από  $120 \times 10^6$  κύτταρα που παρέχονται σε 4 φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο περιέχει  $30 \times 10^6$  κύτταρα σε εναιώρημα 6 mL. Το πλήρες περιεχόμενο των 4 φιαλιδίων πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία έως δύο εσωτερικών στομίων και έως τριών εξωτερικών στομίων. Αυτό σημαίνει ότι με μία δόση των  $120 \times 10^6$  κυττάρων είναι εφικτό να αντιμετωπιστούν έως τρεις συριγγώδεις πόροι που ανοίγουν στην περιπρωκτική περιοχή.

Η αποτελεσματικότητα ή η ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης του Alofisel δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του darvadstrocel στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα, ωστόσο, δεδομένης της κυτταρικής φύσης του darvadstrocel και της τοπικής οδού χορήγησής του, το προφίλ οφέλους-κινδύνου του darvadstrocel σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν αναμένεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρείται σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του darvadstrocel σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, δεδομένης της κυτταρικής φύσης του darvadstrocel και της τοπικής χορήγησής του, το προφίλ οφέλους-κινδύνου του darvadstrocel σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του darvadstrocel σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, δεδομένης της κυτταρικής φύσης του darvadstrocel και της τοπικής χορήγησής του, το προφίλ οφέλους-κινδύνου του darvadstrocel σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του darvadstrocel σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχει αποδειχθεί ακόμη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Για ένεση στον ιστό συριγγωδών πόρων σε χειρουργικό περιβάλλον υπό αναισθησία (γενική ή τοπική) (βλ. παράγραφο 4.4) όπως περιγράφεται παρακάτω.

Σύμφωνα με τα πρότυπα διαχείρισης των σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων, απαιτείται να έχει γίνει χαρακτηρισμός των συριγγίων του ασθενούς πριν από τη θεραπεία. Συνιστάται τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες πριν την ημέρα χορήγησης να γίνεται προπαρασκευαστικό χειρουργείο που περιλαμβάνει (υπό αναισθησία) διερεύνηση της ανατομίας των συριγγίων (αριθμός υφιστάμενων συριγγίων και στομίων), της τοπογραφίας (μέγεθος και σχέση με τους σφιγκτήρες και άλλους πυελικούς μύες), των δυναμικά σχετιζόμενων επιπλοκών (όπως αποστήματα) και του εάν η τοπική νόσος του βλεννογόνου είναι ήπια ή μη ενεργή. Συνιστάται έντονη απόξεση όλων των συριγγωδών πόρων, με ειδική έμφαση στην περιοχή των εσωτερικών στομίων, χρησιμοποιώντας μεταλλικό ξέστρο. Σε περίπτωση αποστήματος, απαιτείται τομή και παροχέτευση, ενώ πρέπει να τοποθετηθούν seton, αν είναι κατάλληλο, σύμφωνα με τις συνήθεις χειρουργικές διαδικασίες. Πριν τον προγραμματισμό της χορήγησης του Alofisel, ο χειρουργός πρέπει να διασφαλίσει ότι δεν υπάρχουν αποστήματα.

*Αμέσως πριν από τη χορήγηση του Alofisel, οι συριγγώδεις πόροι πρέπει να καθαρίζονται ως εξής:*

- α) Αν υπάρχουν seton, πρέπει να απομακρύνονται.
- β) Εντοπισμός της θέσης των εσωτερικών στομίων. Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται ένεση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέσω των εξωτερικών στομίων έως ότου διέλθει από τα εσωτερικά στόμια. Δεν επιτρέπεται η ένεση οποιασδήποτε άλλης ουσίας μέσω των συριγγωδών πόρων, όπως διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδιούχων διαλυμάτων ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης, καθώς αυτές οι ουσίες επηρεάζουν αρνητικά τη βιωσιμότητα των ενιέμενων κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

- γ) Πραγματοποιήστε έντονη απόξεση όλων των συριγγωδών πόρων, με ιδιαίτερη έμφαση στις περιοχές των εσωτερικών στομιών, χρησιμοποιώντας ένα μεταλλικό ξέστρο.
- δ) Κλείσιμο των εσωτερικών στομιών με ράμματα.

*Μετά τον καθαρισμό των συριγγωδών πόρων, το Alofisel πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τα δύο παρακάτω βήματα:*

1. Προετοιμασία

- α) Ο χρόνος λήξης: η ημερομηνία της χορήγησης του Alofisel πρέπει να επανεπιβεβαιωθεί. Τα φιαλίδια πρέπει τότε να αφαιρούνται από την εξωτερική συσκευασία.
- β) Προβείτε σε επαναιώρηση των κυττάρων χτυπώντας απαλά τον πυθμένα των φιαλιδίων έως ότου δημιουργηθεί ένα ομογενές εναιώρημα, αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την επαναιώρηση ώστε να αποτραπεί η επανακαθίζηση των κυττάρων.
- γ) Αφαιρέστε το πώμα από το φιαλίδιο, γυρίστε απαλά το φιαλίδιο ανάποδα και αναρροφήστε απαλά ολόκληρο το περιεχόμενο χρησιμοποιώντας μία σύριγγα με συμβατική βελόνα, όχι πιο λεπτή από 22G (βλ. παράγραφο 4.4).
- δ) Αντικαταστήστε τη βελόνα με βελόνα μεγαλύτερου μήκους, επίσης όχι πιο λεπτή από 22G, προκειμένου να φτάσετε στις προοριζόμενες θέσεις της ένεσης. Για παράδειγμα, απαιτείται βελόνα ραχιαίας αναισθησίας με μήκος περίπου 90 mm.
- ε) Επαναλάβετε τα βήματα (β), (γ) και (δ) για καθένα από τα φιαλίδια με τη σειρά, αφού τα κύτταρα που περιείχε το ένα φιαλίδιο έχουν ενεθεί.

2. Ένεση

Δύο από τα φιαλίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται για τα εσωτερικά στόμια και τα υπόλοιπα δύο για ένεση κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων (μέσω των εξωτερικών στομιών). Μετά την εισαγωγή του άκρου της βελόνας σε κάθε θέση στην οποία προορίζεται να γίνει ένεση, πραγματοποιήστε ελαφριά αναρρόφηση για την αποφυγή της ενδαγγειακής χορήγησης.

- α) Ένεση γύρω από τα εσωτερικά στόμια του συριγγώδους πόρου: εισαγάγετε τη βελόνα στον πρωκτό και συνεχίστε ως εξής:
  - Αν υπάρχει μόνο ένα εσωτερικό στόμιο, ενέστε το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια (το ένα μετά το άλλο) με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το μοναδικό εσωτερικό στόμιο.
  - Αν υπάρχουν δύο εσωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο του πρώτου από τα δύο φιαλίδια με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το ένα εσωτερικό στόμιο. Στη συνέχεια, ενέστε το περιεχόμενο του δεύτερου φιαλιδίου σε μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το δεύτερο εσωτερικό στόμιο.
- β) Ένεση κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων: εισαγάγετε τη βελόνα διαμέσου των εξωτερικών στομιών και, από το εσωτερικό του αυλού του συριγγίου:
  - Αν υπάρχει μόνο ένα εξωτερικό στόμιο, ενέστε ξεχωριστά το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια που απομένουν επιφανειακά στα τοιχώματα του ιστού κατά μήκος των συριγγωδών πόρων, δημιουργώντας μικρές εναποθέσεις του εναιωρήματος κυττάρων.
  - Αν υπάρχουν δύο ή τρία εξωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο των υπόλοιπων δύο φιαλιδίων ισόποσα μεταξύ των συνδεδεμένων πόρων.

Η διαδικασία της ένεσης κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση προηγούμενη γνώση σχετικά με την ανατομία και την τοπολογία των συριγγωδών πόρων, όπως καθορίζεται κατά τη διάρκεια του χαρακτηρισμού του συριγγίου. Βεβαιωθείτε ότι τα κύτταρα δεν ενίενται στον αυλό των συριγγωδών πόρων για να αποφύγετε τη διαρροή των κυττάρων.

Κάντε απαλό μασάζ της περιοχής γύρω από τα εξωτερικά στόμια για 20–30 δευτερόλεπτα και καλύψτε τα εξωτερικά στόμια με αποστειρωμένο επίδεσμο.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στον βόειο ορό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να τηρούνται οι απαιτήσεις περί ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων κυτταρικής θεραπείας. Προκειμένου να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του ασθενούς που υποβάλλεται σε θεραπεία πρέπει να φυλάσσονται για περίοδο 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

#### Γενικά

Το Alofisel ενδέχεται να περιέχει ιχνοποσότητες είτε γενταμυκίνης ή βενζυλοπενικιλίνης και στρεπτομυκίνης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις συγκεκριμένες κατηγορίες αντιβιοτικών.

Η τοπική αναισθησία δεν συνιστάται λόγω της άγνωστης επίδρασης των τοπικών αναισθητικών στα ενίεμενα κύτταρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν επιτρέπεται η ένεση οποιασδήποτε ουσίας άλλης από διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (π.χ. διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδίου ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης) (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.5) μέσω των συριγγωδών πόρων πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την ένεση του Alofisel, επειδή αυτές οι ουσίες μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα των κυττάρων και, κατά συνέπεια, να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Το Alofisel δεν πρέπει να χορηγείται με χρήση βελόνας πιο λεπτής από 22G. Βελόνες με πιο λεπτή διάμετρο μπορούν να προκαλέσουν ρήξη κυττάρων κατά τη διάρκεια της ένεσης, και μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη βιωσιμότητα του κυττάρου και, κατά συνέπεια, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

#### Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Δεδομένου ότι το Alofisel είναι θεραπεία με ζώντα βλαστοκύτταρα, δεν μπορεί να αποστειρωθεί. Υφίσταται κίνδυνος μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων, αν και η επικινδυνότητα θεωρείται χαμηλή και ελέγχεται κατά τη διαδικασία παρασκευής. Οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το darvadstrocel πρέπει, συνεπώς, να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά από τη θεραπεία και να τα αντιμετωπίζουν κατάλληλα, εάν χρειάζεται.

#### Αντιδράσεις από τον καθαρισμό

Ο καθαρισμός συριγγίων έχει συσχετιστεί με πρωκταλγία και άλγος από την ιατρική πράξη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστού και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Alofisel δεν πρέπει να γίνονται δωρητές αίματος, οργάνων, ιστού και κυττάρων προς μεταμόσχευση.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*.

Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* έχουν δείξει ότι η βιωσιμότητα των κυττάρων και η ανοσοτροποποιητική λειτουργία του Alofisel δεν επηρεάζονται από την ύπαρξη κλινικά συναφών συγκεντρώσεων συμβατικών θεραπειών για τη νόσο του Crohn (ινφλιξιμάμπης, μεθοτρεξάτης και αζαθειοπρίνης).

Η ένεση οποιασδήποτε ουσίας άλλης από διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (π.χ. διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδίου ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης) (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4) μέσω των συριγγωδών πόρων και η χρήση τοπικής αναισθησίας δεν συνιστώνται λόγω της άγνωστης επίδρασης στα ενιέμενα κύτταρα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του darvadstrocel σε εγκύους.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σε ζώα σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το darvadstrocel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το darvadstrocel απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Alofisel, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το darvadstrocel δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία ήταν απόστημα του πρωκτού (Alofisel: 19,4% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 13,7% των ασθενών), πρωκταλγία (Alofisel: 14,6% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 11,8% των ασθενών) και συρίγγιο του πρωκτού (Alofisel: 10,7% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 7,8% των ασθενών).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία και παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίστηκε ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                   | Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες           |
|--|-----------|----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                   | Συχνές    | Απόστημα του πρωκτού             |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                | Συχνές    | Πρωκταλγία*                      |
|  | Συχνές    | Συρίγγιο του πρωκτού             |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Συχνές    | Άλγος έπειτα από ιατρική πράξη * |

\* Αντιδράσεις από την αντιμετώπιση που εμφανίστηκαν έως επτά ημέρες μετά την παρασκευή του συριγγίου για τη χορήγηση θεραπείας.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Απόστημα του πρωκτού*

Έως την εβδομάδα 52, 20 (19,4%) και 14 (13,7%) ασθενείς παρουσίασαν 21 και 19 αποστήματα του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, από τα οποία 4 και 5 αποστήματα του πρωκτού ήταν στις αντίστοιχες ομάδες (3,9% των ασθενών και στις δύο ομάδες) και ήταν βαριάς έντασης. Έως την εβδομάδα 104, 15 (14,6%) και 8 (7,8%) ασθενείς παρουσίασαν 15 και 9 σοβαρά αποστήματα του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.

##### *Πρωκταλγία*

Έως την εβδομάδα 52, 15 (14,6%) και 12 (11,8%) ασθενείς παρουσίασαν 20 και 17 πρωκταλγία στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, καμία εκ των οποίων δεν ήταν σοβαρή σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες έως την εβδομάδα 104. Δεν υπήρχαν ασθενείς στην ομάδα του Alofisel με πρωκταλγία βαριάς έντασης και το 3,9% των ασθενών εκδήλωσε 4 πρωκταλγίες στην ομάδα ελέγχου.

##### *Συρίγγιο του πρωκτού*

Έως την εβδομάδα 52, 11 (10,7%) και 8 (7,8%) ασθενείς παρουσίασαν 12 και 8 συρίγγια του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, καμία εκ των οποίων δεν ήταν βαριάς έντασης. Έως την εβδομάδα 104, 5 ασθενείς (4,9%) και ένας ασθενής (< 1,0%) παρουσίασαν 5 και 1 σοβαρά συρίγγια του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την υπερδοσολογία Alofisel.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, άλλα ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX08.

#### Μηχανισμός δράσης

Το darvadstrocel περιέχει ανεπτυγμένα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού (eASC), τα οποία εκδηλώνουν ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση στις θέσεις της φλεγμονής.

Τα συρίγγια του πρωκτού εμφανίζονται συνήθως ως ραγάδες που διαπερνούν την επιφάνεια του εντερικού αυλού και του περιπρωκτικού δέρματος και χαρακτηρίζονται από τοπική φλεγμονή, η οποία επιδεινώνεται από βακτηριακές λοιμώξεις και μολύνσεις μέσω των κοπράνων. Στην περιοχή της φλεγμονής εμφανίζεται διήθηση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και τοπική αποδέσμευση φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ειδικότερα η IFN- $\gamma$  που εκλύεται από ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα (δηλ. λεμφοκύτταρα), ενεργοποιεί τα eASC. Αφού τα eASC ενεργοποιηθούν, παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και μειώνουν την έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η ανοσορρυθμιστική δράση μειώνει τη φλεγμονή, με αποτέλεσμα να παρέχεται στους ιστούς γύρω από τον συριγγώδη πόρο η δυνατότητα να επουλωθούν.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη μελέτη ADMIRE-CD, 63/103 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με eASC ερευνήθηκαν για την παρουσία ειδικών αντισωμάτων έναντι του δότη στην αρχή της θεραπείας και την εβδομάδα 12. Την εβδομάδα 12, 23/63 ασθενείς (36%) κατέδειξαν παραγωγή αντισωμάτων έναντι του δότη. Από τους ασθενείς με ειδικά αντισώματα έναντι του δότη (DSA) την εβδομάδα 12, 7/23 ασθενείς (30%) εμφάνισαν κάθαρση των DSA έως την εβδομάδα 52. Παρατηρήθηκε έλλειψη νέας (*de novo*) παραγωγής DSA στο διάστημα μεταξύ της εβδομάδας 12 και της εβδομάδας 52. Στο υποσύνολο που ελέγχθηκε δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων DSA και της ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας μέχρι την εβδομάδα 52.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Alofisel αξιολογήθηκε στη μελέτη ADMIRE-CD. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Alofisel για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 212 ασθενείς και 205 ασθενείς έλαβαν τοπική ένεση είτε darvadstrocel  $120 \times 10^6$  κυττάρων είτε εικονικού φαρμάκου σε σχεδιασμό 1:1. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παροχέτευση σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων με ανεπαρκή απόκριση σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες θεραπείες: αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά ή παράγοντες αντι-TNF. Η ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων ανοσοκατασταλτικών (18% των ασθενών) ή αντι-TNF (33%) ή και των δύο (28%) επιτρεπόταν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνδυαστική ύφεση την εβδομάδα 24 μετά την υπό μελέτη θεραπεία, η οποία ορίστηκε ως κλείσιμο όλων των συριγγίων κλινικώς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (απουσία παροχέτευσης έπειτα από απαλή συμπίεση με το δάχτυλο) και απουσία συλλογής (> 2 cm) επιβεβαιωμένη μέσω τυφλοποιημένης κεντρικής μαγνητικής τομογραφίας. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ως κλινική ύφεση (κλείσιμο όλων των συριγγίων κλινικώς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία) και απόκριση (κλείσιμο κλινικώς τουλάχιστον του 50% όλων των συριγγίων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία) την εβδομάδα 24. Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε μακροχρόνια παρακολούθηση έως την εβδομάδα 52.

|  | Ομάδα του Alofisel<br>(Alofisel+πρότυπο<br>φροντίδας*)<br>N = 103 | Ομάδα ελέγχου<br>(Εικονικό<br>φάρμακο+πρότυπο<br>φροντίδας*)<br>N = 102 | Τιμή P |
|--|---|---|--------|
| Συνδυαστική ύφεση την<br>εβδομάδα 24 (% ασθενών) | 52  | 35  | 0,019  |
| Συνδυαστική ύφεση την<br>εβδομάδα 52 (% ασθενών) | 56  | 38  | 0,009  |

\* Περιλαμβάνει παροχέτευση αποστήματος, τοποθέτηση/αφαίρεση seton, απόξεση, ράμματα των εσωτερικών στομιών και ιατρικές θεραπείες



Τα αποτελέσματα των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων καταδεικνύουν ότι το ποσοστό των ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 24 ήταν 55% στην ομάδα του Alofisel και 42% στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,052$ ) και τα αντίστοιχα ποσοστά απόκρισης ήταν 69% και 55% ( $p = 0,039$ ).

Το ποσοστό των ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 ήταν 59% στην ομάδα του Alofisel και 41% στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,012$ ) και τα αντίστοιχα ποσοστά απόκρισης ήταν 66% και 55% ( $p = 0,114$ ). Για έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών που τελούσαν υπό παρακολούθηση έως την εβδομάδα 104, η κλινική ύφεση την εβδομάδα 104 ήταν 56% στην ομάδα του Alofisel και 40% στην ομάδα ελέγχου.

Στην ομάδα του Alofisel, ο αριθμός των ασθενών που είχαν συνδυασμένη ύφεση την εβδομάδα 24 και στη συνέχεια παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την εβδομάδα 52 ήταν 2,9% (3/103), ενώ ο αριθμός των ασθενών χωρίς συνδυασμένη ύφεση την εβδομάδα 24 οι οποίοι στη συνέχεια παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την εβδομάδα 52 ήταν 9,7% (10/103).

Στην ομάδα ελέγχου, ο αριθμός των ασθενών που είχαν συνδυασμένη ύφεση την εβδομάδα 24 και παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την εβδομάδα 52 ήταν 4,9% (5/102), ενώ ο αριθμός των ασθενών χωρίς συνδυασμένη ύφεση την εβδομάδα 24 που παρουσίασαν απόστημα του πρωκτού/συρίγγιο του πρωκτού έως την εβδομάδα 52 ήταν 2,9% (3/102).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Alofisel σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των συριγγίων του πρωκτού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φύση και η προοριζόμενη κλινική χρήση του darvadstrocel είναι τέτοιες ώστε να μην είναι εφικτή η εφαρμογή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή).

Διενεργήθηκαν μελέτες βιοκατανομής σε προκλινικά μοντέλα με στόχο την αξιολόγηση της ανθεκτικότητας των eASC στο σημείο της ένεσης και της δυνητικής τους μετακίνησης σε άλλους ιστούς ή οργανικά συστήματα. Μετά την περιπρωκτική και ενδορθική ένεση ανθρώπινων eASC σε αρουραίους χωρίς θύμο αδένες, εμφανίστηκαν κύτταρα στο ορθό και στη νήστιδα στη θέση της ένεσης για τουλάχιστον 14 ημέρες, τα οποία ήταν μη ανιχνεύσιμα 3 μήνες μετά. Δεν υπήρχε παρουσία eASC σε κανέναν από τους ιστούς που αναλύθηκαν έπειτα από 3 μήνες ή 6 μήνες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Δεν έχουν εκπονηθεί μελέτες για την αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα για το darvadstrocel επειδή οι προκλινικές μελέτες βιοκατανομής δεν υπέδειξαν μετακίνηση και ενσωμάτωση των eASC στα αναπαραγωγικά όργανα έπειτα από χορήγηση των eASC μέσω διαφορετικών οδών.

Αξιολογήθηκε η επίδραση της *ex vivo* ανάπτυξης της γενετικής σταθερότητας των κυττάρων *in vitro* χωρίς ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) (που περιέχει αμινοξέα, βιταμίνες, άλατα και υδατάνθρακες).  
Λευκωματίνη ανθρώπινη.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

72 ώρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15°C και 25°C.

Σε κάθε περίπτωση διατηρείτε το φαρμακευτικό προϊόν εντός της εξωτερικής χάρτινης συσκευασίας για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία και πάντοτε εντός του περιέκτη αποστολής έως τη χορήγησή του, ώστε να διατηρείται η απαραίτητη θερμοκρασία.

Διατηρείτε τον περιέκτη μακριά από θερμότητα και άμεσες πηγές φωτός.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Μην υποβάλλετε σε ακτινοβολία ή αποστειρώνετε με άλλο τρόπο.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL εναιωρήματος eASC και κλείνει με πώμα από καουτσούκ και αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση. Τα φιαλίδια τοποθετούνται στο εσωτερικό συσκευασίας από χαρτόνι.

Μέγεθος συσκευασίας: 4 φιαλίδια.

1 δόση αποτελείται από 4 φιαλίδια των 6 mL (συνολικά 24 mL)

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Το Alofisel δεν πρέπει να διηθείται ή να χορηγείται χρησιμοποιώντας βελόνα πιο λεπτή από 22G (βλ. Παράγραφο 4.4).

Αμέσως πριν τη χρήση, το Alofisel πρέπει να επαναιωρείται χτυπώντας απαλά τον πυθμένα του φιαλιδίου έως ότου δημιουργηθεί ένα ομογενές εναιώρημα, αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων. Για περαιτέρω πληροφορίες για την χρήση του Alofisel, βλ. παράγραφο 4.2).

#### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Alofisel (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να αντιμετωπίζονται και να απορρίπτονται ως δυνητικά λοιμογόνα απόβλητα, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1261/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2018  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Ιανουαρίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Alofisel σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Στόχος του εκπαιδευτικού προγράμματος είναι να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ορθή χορήγηση του προϊόντος προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων σχετικών με τη φαρμακευτική αγωγή και να παρασχεθεί ενημέρωση σχετικά με τη δυνητική μετάδοση μολυσματικών παραγόντων.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Alofisel, όλοι οι επαγγελματίες υγείας, που αναμένεται να χειριστούν και να χορηγήσουν το Alofisel, θα έχουν πρόσβαση στο εκπαιδευτικό πακέτο για επαγγελματίες υγείας.

- **Το εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιέχει τα εξής:**
  - Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
  - Οδηγό για φαρμακοποιούς με οδηγίες για την κατάλληλη παραλαβή και φύλαξη του Alofisel.
  - Οδηγό υπό μορφή βίντεο για χειρουργούς και άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην προετοιμασία και χορήγηση του Alofisel.
  - Οδηγό για χειρουργούς και άλλους επαγγελματίες υγείας ο οποίος περιγράφει τη μέθοδο της χορήγησης
  - Οδηγό για επαγγελματίες υγείας που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα εκδήλωσης μικροβιακής επιμόλυνσης και συμβουλές σχετικά με τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν σε περίπτωση που εντοπιστεί θετική καλλιέργεια.
- Τα παραπάνω πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο σφαλμάτων στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και τη δυνατότητα μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, καθώς και λεπτομέρειες για την ελαχιστοποίηση των παραπάνω, μεταξύ των οποίων οδηγίες για την παραλαβή, τη φύλαξη και τη χορήγηση (δηλ. καθαρισμός συριγγίου, προετοιμασία και ένεση).
  - Οδηγίες για τον χειρισμό των φαρμακευτικών σφαλμάτων και της μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

| <b>Περιγραφή</b>  | <b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>  |
|---|--|
| Προκειμένου να παρακολουθηθεί η αποτελεσματικότητα του Alofisel, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα αποτελέσματα της Φάσης III, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης Cx601-0303 που διερευνά μία μεμονωμένη χορήγηση του Cx601 για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ασθενείς με νόσο του Crohn. | Τελική υποβολή στον EMA: 1 <sup>ο</sup> -2 <sup>ο</sup> τρίμηνο 2024 |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα  
darvadstrocel

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει  $30 \times 10^6$  κύτταρα σε 6 mL εναιωρήματος.  
Το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: Τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) και Λευκοματίνη ανθρώπινη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα

1 δόση αποτελείται από 4 φιαλίδια των 6 mL (συνολικά 24 mL)

$30 \times 10^6$  κύτταρα/6 mL

4 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15°C και 25°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φαρμακευτικό προϊόν στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία και πάντοτε εντός του περιέκτη αποστολής έως τη χορήγησή του, ώστε να διατηρείται η απαραίτητη θερμοκρασία.

Μην υποβάλλετε σε ακτινοβολία ή αποστειρώνετε με άλλο τρόπο.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα κύτταρα. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο φάρμακο ή απόβλητα υλικά πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1261/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ΑΛΟΦΙΣΕΛ  $5 \times 10^6$  κύτταρα/mL ένεση  
darvadstrocel

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

$30 \times 10^6$  κύτταρα/6 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Alofisel $5 \times 10^6$ κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα darvadstrocel

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με τον χειρουργό ή τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Alofisel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Alofisel
3. Πώς χορηγείται το Alofisel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Alofisel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Alofisel και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του Alofisel είναι το darvadstrocel, το οποίο αποτελείται από βλαστοκύτταρα που λαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό ενός υγιούς ενήλικου δότη (γνωστά και ως αλλογενή βλαστοκύτταρα) και στη συνέχεια μεγαλώνουν σε εργαστήριο. Τα βλαστοκύτταρα ενηλίκων είναι ένα συγκεκριμένο είδος κυττάρων που βρίσκονται σε πολλούς ιστούς ενηλίκων και κύριος ρόλος τους είναι η διόρθωση του ιστού στον οποίο βρίσκονται.

Το Alofisel είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ενήλικους ασθενείς με νόσο του Crohn (νόσο που προκαλεί φλεγμονή του εντέρου) όταν τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου είναι ελεγχόμενα ή έχουν ήπια ένταση. Τα περιπρωκτικά συρίγγια είναι μη φυσιολογικά κανάλια που συνδέουν μέρη του κατώτερου τμήματος του εντέρου (ορθό και πρωκτός) με το δέρμα κοντά στον πρωκτό, έτσι ώστε να εμφανίζονται ένα ή περισσότερα στόμια κοντά στον πρωκτό. Τα περιπρωκτικά συρίγγια περιγράφονται ως σύνθετα αν έχουν πολλαπλά κανάλια και στόμια, αν διεισδύουν βαθιά στο σώμα σας ή αν συσχετίζονται με άλλες επιπλοκές, όπως συλλογή πύου (μολυσμένο υγρό, καλούμενο και απόστημα). Τα περιπρωκτικά συρίγγια μπορούν να προκαλέσουν πόνο, ερεθισμό και απελευθέρωση πύου μέσω των στομιών στο δέρμα.

Το Alofisel χρησιμοποιείται όταν τα συρίγγια δεν έχουν ανταποκριθεί αρκετά καλά σε προηγούμενη θεραπεία. Όταν γίνεται ένεση του Alofisel κοντά στα περιπρωκτικά συρίγγια, το Alofisel μειώνει τη φλεγμονή τους, αυξάνοντας την πιθανότητα επούλωσης των συριγγίων.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Alofisel**

### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Alofisel**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο darvadstrocel, σε βόειο ορό ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον χειρουργό σας πριν σας χορηγηθεί το Alofisel.

Το Alofisel ενδέχεται να περιέχει ίχνη είτε γενταμυκίνης ή βενζυλοπενικιλίνης και στρεπτομυκίνης (αντιβιοτικά). Αυτή η πληροφορία πρέπει να ληφθεί υπόψη αν είστε αλλεργικός/ή στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά, καθώς τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής αυτού του φαρμάκου.

Το Alofisel είναι θεραπεία με ζωντανά κύτταρα, που σημαίνει ότι το τελικό προϊόν δεν μπορεί να αποστειρωθεί. Το προϊόν ελέγχεται σε διάφορα στάδια κατά τη διάρκεια της παρασκευής του, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι είναι ελεύθερο λοιμώξεων. Επειδή ο τελευταίος έλεγχος γίνεται ακριβώς πριν από την αποστολή του Alofisel στο νοσοκομείο, τα αποτελέσματα του τελευταίου ελέγχου δεν είναι γνωστά προτού σας χορηγηθεί το φάρμακο. Στην απίθανη περίπτωση που τα αποτελέσματα ανιχνεύσουν τυχόν λοίμωξη, θα ενημερωθεί η ομάδα θεραπείας σας, η οποία θα σας πει αν χρειάζεται να υποβληθείτε σε εργαστηριακές εξετάσεις για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Αν μετά τη διαδικασία αισθανθείτε άρρωστος/η ή ανεβάσετε πυρετό, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Πριν να σας χορηγηθεί το Alofisel θα υποβληθείτε σε προετοιμασία των συριγγίων σας. Ενδέχεται να αντιμετωπίσετε πόνο στο ορθό ή τον πρωκτό, και πόνο που παρουσιάζεται μετά την παρασκευή του συριγγίου.

Αφού λάβετε το Alofisel μη δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού/χειρουργού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η θεραπεία με Alofisel δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alofisel.

Η επίδραση του Alofisel στις θηλάζουσες γυναίκες είναι άγνωστη και ενδέχεται να βλάψει το θηλάζον παιδί σας. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε τον θηλασμό ή θα σταματήσετε να παίρνετε το Alofisel, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος του Alofisel για τη μητέρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Alofisel δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

### 3. Πώς χορηγείται το Alofisel

Το Alofisel θα σας χορηγείται πάντοτε από έναν επαγγελματία υγείας.

Μπορεί να είχατε μία αρχική διαβούλευση με τον Χειρουργό 2 έως 3 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του Alofisel. Οι πιο κάτω πληροφορίες σχετίζονται με την ημέρα που το Alofisel χορηγείται.

Το Alofisel χορηγείται με ένεση από χειρουργό στον ιστό των συριγγωδών πόρων.

Η συνιστώμενη δόση είναι 4 φιαλίδια των 6 mL ( $120 \times 10^6$  κύτταρα).

Πριν από τη θεραπεία με το Alofisel, θα σας χορηγηθεί αναισθητικό.

Αφού δράσει το αναισθητικό (γενική ή τοπική αναισθησία), ο χειρουργός σας θα:

- παρασκευάσει τα συρίγγια με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) και θα αφαιρέσει τυχόν ουλώδη ιστό.
- ράψει τα εσωτερικά στόμια των συριγγίων.
- χορηγήσει το Alofisel με ένεση. Η μισή δόση θα χορηγηθεί με ένεση στον ιστό γύρω από τα εσωτερικά στόμια των συριγγίων και η άλλη μισή δόση στα τοιχώματα του ιστού κατά μήκος των συριγγίων.
- κάνει απαλό μασάζ για 20 έως 30 δευτερόλεπτα στην περιοχή στην οποία το συρίγγιο ανοίγει στο δέρμα δίπλα από τον πρωκτό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με Alofisel συνδέονται με την παρασκευή των συριγγίων σας. Γενικά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρκετά ήπιες και εξαφανίζονται λίγες ημέρες μετά την επέμβαση συριγγίων. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν έως και επτά ημέρες μετά την επέμβαση.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- απόστημα του πρωκτού
- συρίγγιο του πρωκτού
- πρωκταλγία (πόνος στο ορθό ή στον πρωκτό)
- άλγος έπειτα από ιατρική πράξη (πόνος μετά την παρασκευή του συριγγίου)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### 5. Πώς να φυλάσσετε το Alofisel

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς.



Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί.

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεταξύ 15 °C και 25 °C

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φάρμακο εντός της συσκευασίας από χαρτόνι για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία και πάντοτε εντός του περιέκτη αποστολής έως τη χορήγησή του, ώστε να διατηρείται η απαραίτητη θερμοκρασία.

Το Alofisel δεν πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοβολία ή να αποστειρώνεται με άλλο τρόπο.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Alofisel**

- Η δραστική ουσία είναι το darvadstrocel, το οποίο αποτελείται από ανθρώπινα βλαστοκύτταρα που λαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό υγιούς ενήλικου δότη και, στη συνέχεια, αναπτύσσονται (διευρύνονται) στο εργαστήριο και παρέχονται σε συγκέντρωση  $5 \times 10^6$  κυττάρων ανά χιλιστόλιτρο σε φιαλίδια τα οποία περιέχουν 6 χιλιοστόλιτρα, δηλ.  $30 \times 10^6$  κύτταρα ανά φιαλίδιο.
- Υπάρχουν δύο έκδοχα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη των κυττάρων: το ένα είναι υγρό που ονομάζεται τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) και περιέχει θρεπτικές ουσίες για τα κύτταρα (αμινοξέα, βιταμίνες, άλατα και υδατάνθρακες) και το άλλο είναι ανθρώπινη λευκωματίνη, η οποία είναι μία φυσική πρωτεΐνη που υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό.

### **Εμφάνιση του Alofisel και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Alofisel είναι ενέσιμο εναιώρημα. Κατά τη διάρκεια της αποστολής, τα κύτταρα μπορεί να έχουν συγκεντρωθεί στον πυθμένα των φιαλιδίων σχηματίζοντας ίζημα και πρέπει να επαναιωρηθούν. Μετά την επαναιώρηση των κυττάρων (μέσω απαλών χτυπημάτων με το χέρι), το Alofisel γίνεται ένα λευκό και κιτρινωπό ομογενές εναιώρημα.

Το Alofisel παρέχεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μία μεμονωμένη δόση του Alofisel αποτελείται από 4 φιαλίδια, καθένα από τα οποία περιέχει 6 χιλιοστόλιτρα Alofisel, εντός συσκευασίας από χαρτόνι.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

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

## **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να τηρούνται οι απαιτήσεις περί ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων κυτταρικής θεραπείας. Προκειμένου να διασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του ασθενούς που υποβάλλεται σε θεραπεία πρέπει να φυλάσσονται για περίοδο 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

### Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Το Alofisel δεν πρέπει να διηθείται ή να χορηγείται χρησιμοποιώντας βελόνα πιο λεπτή από 22G. Αμέσως πριν τη χρήση, το Alofisel πρέπει να επαναιωρείται χτυπώντας απαλά τον πυθμένα του φιαλιδίου έως ότου δημιουργηθεί ένα ομογενές εναιώρημα, αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων.

### Χορήγηση

*Αμέσως πριν από τη χορήγηση του Alofisel, οι συριγγώδεις πόροι πρέπει να καθαρίζονται ως εξής*

- α) Αν υπάρχουν seton, πρέπει να απομακρύνονται.
- β) Εντοπισμός της θέσης των εσωτερικών στομιών. Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται ένεση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέσω των εξωτερικών στομιών έως ότου διέλθει από τα εσωτερικά στόμια. Δεν επιτρέπεται η ένεση οποιασδήποτε άλλης ουσίας μέσω των συριγγωδών πόρων, όπως διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδιούχων διαλυμάτων ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης, καθώς αυτές οι ουσίες επηρεάζουν αρνητικά τη βιωσιμότητα των ενιέμενων κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).
- γ) Πραγματοποιήστε έντονη απόξεση όλων των συριγγωδών πόρων, με ιδιαίτερη έμφαση στις περιοχές των εσωτερικών στομιών, χρησιμοποιώντας ένα μεταλλικό ξέστρο.
- δ) Κλείσιμο των εσωτερικών στομιών με ράμματα.

*Μετά τον καθαρισμό των συριγγωδών πόρων, το Alofisel πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τα δύο παρακάτω βήματα:*

#### 1. Προετοιμασία

- α) Ο χρόνος λήξης: η ημερομηνία της χορήγησης του Alofisel πρέπει να επανεπιβεβαιωθεί. Τα φιαλίδια πρέπει τότε να αφαιρούνται από την εξωτερική συσκευασία.
- β) Προβείτε σε επαναιώρηση των κυττάρων χτυπώντας απαλά τον πυθμένα των φιαλιδίων έως ότου δημιουργηθεί ένα ομογενές εναιώρημα, αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την επαναιώρηση ώστε να αποτραπεί η επανακαθίζηση των κυττάρων.
- γ) Αφαιρέστε το πώμα από το φιαλίδιο, γυρίστε απαλά το φιαλίδιο ανάποδα και αναρροφήστε απαλά ολόκληρο το περιεχόμενο χρησιμοποιώντας μία σύριγγα με συμβατική βελόνα, όχι πιο λεπτή από 22G (βλ. παράγραφο 4.4).

- δ) Αντικαταστήστε τη βελόνα με βελόνα μεγαλύτερου μήκους, επίσης όχι πιο λεπτή από 22G, προκειμένου να φτάσετε στις προοριζόμενες θέσεις της ένεσης. Για παράδειγμα, απαιτείται βελόνα ραχιαίας αναισθησίας με μήκος περίπου 90 mm.
- ε) Επαναλάβετε τα βήματα (β), (γ) και (δ) για καθένα από τα φιαλίδια με τη σειρά, αφού τα κύτταρα που περιείχε το ένα φιαλίδιο έχουν ενεθεί.

## 2. Ένεση

Δύο από τα φιαλίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται για τα εσωτερικά στόμια και τα υπόλοιπα δύο για ένεση κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων (μέσω των εξωτερικών στομιών). Μετά την εισαγωγή του άκρου της βελόνας σε κάθε θέση στην οποία προορίζεται να γίνει ένεση, πραγματοποιήστε ελαφριά αναρρόφηση για την αποφυγή της ενδαγγειακής χορήγησης.

- α) Ένεση γύρω από τα εσωτερικά στόμια του συριγγώδους πόρου: εισαγάγετε τη βελόνα στον πρωκτό και συνεχίστε ως εξής:
  - Αν υπάρχει μόνο ένα εσωτερικό στόμιο, ενέστε το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια (το ένα μετά το άλλο) με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το μοναδικό εσωτερικό στόμιο.
  - Αν υπάρχουν δύο εσωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο του πρώτου από τα δύο φιαλίδια με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το ένα εσωτερικό στόμιο. Στη συνέχεια, ενέστε το περιεχόμενο του δεύτερου φιαλιδίου σε μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το δεύτερο εσωτερικό στόμιο.
- β) Ένεση κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων: εισαγάγετε τη βελόνα διαμέσου των εξωτερικών στομιών και, από το εσωτερικό του αυλού του συριγγίου:
  - Αν υπάρχει μόνο ένα εξωτερικό στόμιο, ενέστε ξεχωριστά το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια που απομένουν επιφανειακά στα τοιχώματα του ιστού κατά μήκος των συριγγωδών πόρων, δημιουργώντας μικρές εναποθέσεις του εναιωρήματος κυττάρων.
  - Αν υπάρχουν δύο ή τρία εξωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο των υπόλοιπων δύο φιαλιδίων ισόποσα μεταξύ των συνδεδεμένων πόρων.

Η διαδικασία της ένεσης κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση προηγούμενη γνώση σχετικά με την ανατομία και την τοπολογία των συριγγωδών πόρων, όπως καθορίζεται κατά τη διάρκεια του χαρακτηρισμού του συριγγίου. Βεβαιωθείτε ότι τα κύτταρα δεν ενίενται στον αυλό των συριγγωδών πόρων για να αποφύγετε τη διαρροή των κυττάρων.

Κάντε απαλό μασάζ της περιοχής γύρω από τα εξωτερικά στόμια για 20–30 δευτερόλεπτα και καλύψτε τα εξωτερικά στόμια με αποστειρωμένο επίδεσμο.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Alofisel (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να αντιμετωπίζονται και να απορρίπτονται ως δυνητικά λοιμογόνα απόβλητα, σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.