

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alofisel 5 miljonit rakku/ml süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldine kirjeldus

Darvadstrotseel on kultiveeritud inimese allogeensed mesenhüümi täiskasvanud tüvirakud, mis on eraldatud rasvkoest (kultiveeritud rasvkoet tüvirakud (*expanded adipose stem cells*, eASC)).

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks viaal sisaldab 30 miljoni rakuga (eASC) suspensiooni 6 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 5 miljonit rakku/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Rakkude suspensioon võib olla settinud sademena viaali põhja. Pärast õrna resuspendeerimist on ravim valge kuni kollakas homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alofisel on näidustatud keerukate perianaalsete fistlite kogumi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarav Crohni tõbi, mille korral fistlid pole piisavalt allunud vähemalt ühele tavapärasele või bioloogilisele ravile. Alofiseli tuleb kasutada ainult pärast fistlite töötlemist (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Alofiseli tohivad manustada ainult Alofiseli korral näidustatud haigusseisundite diagnoosimises ja ravimises kogenud eriarstid.

Annustamine

Alofiseli ühekordne annus sisaldab 120 miljonit rakku villituna 4 viaali. Iga viaal sisaldab 30 miljonit rakku 6 ml suspensioonis. Kogu 4 viaali sisu tuleb manustada kuni kahe sisemise ava ja kuni kolme välimise ava raviks. See tähendab, et annusega 120 miljonit rakku on võimalik ravida kuni kolme fistli kanalit, mis avanevad pärakuümbruse piirkonda.

Alofiseli korduva manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud.

Patsientide erirühmad

Eakad

Darvadstrotseeli kasutamise kohta eakatel puuduvad piisavad andmed, kuid arvestades darvadstrotseeli rakupõhist olemust ja paikset manustamisviisi ei ole ootuspärane, et selle kasu/riski suhe eakatel patsientidel erineb mitteakatel patsientidel täheldatust. Seetõttu ei ole eakatel patsientidel vajalik annust kohandada.

Maksa- või neerupuudulikkus

Darvadstrotseeli kasutamise kohta maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel andmed puuduvad, kuid arvestades darvadstrotseeli rakupõhist olemust ja paikset manustamisviisi ei ole ootuspärane, et selle kasu/riski suhe maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel erineb maksa- või neerupuudulikkuseta patsientidel täheldatust. Seetõttu ei ole maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel vajalik annust kohandada.

Lapsed

Darvadstrotseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Süstimiseks fistli kanali koesse kirurgilises keskkonnas anesteesia all (üldine või kohalik (vt lõik 4.4)), nagu allpool kirjeldatud.

Kooskõlas keerukate perianaalsete fistlite ravimise nõuetega on enne ravi vajalik patsiendi fistlite kirjeldamine. Soovitav on vähemalt 2 kuni 3 nädalat enne manustamispäeva teha ettevalmistav operatsioon, mis hõlmab uuringuid (anesteesia all) fistuli anatoomiat (olemasolevate fistlite ja avade arv), topograafiat (ulatuse ja seos sulgurlihaste ning teiste vaagnapõhja lihastega), võimalikke seotud tüsistusi (nagu mädakolded) kohta ja kas paikne limaskestahaigus on kergelt ägenenud või remissioonis. Soovitav on teha kõigile fistli kanalitele metallküretiga jõuline küretaaž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele. Mädakolde korral on vajalikud sisselõiked ja drenaaž ning vajadusel asetada *seton* tavapäraste kirurgiliste protseduuride kohaselt. Enne Alofiseli manustamise planeerimist peab kirurg veenduma, et puuduvad mädakolded.

Vahetult enne Alofiseli manustamist tuleb fistlite kanaleid järgmiselt töödelda:

- a) Kui paigaldatud on *setonid*, tuleb need eemaldada.
- b) Tuvastage sisemiste avade asukohad. Selleks on soovitatav süstida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus läbi välimiste avade, kuni see väljub läbi sisemiste avade. Mis tahes muu aine (nt vesinikperoksiid, metüleensinine, joodi lahus või hüpertooniline glükoosilahus) süstimine läbi fistli kanali ei ole lubatud, kuna need ained seavad ohtu süstitavate rakkude elujõulisuse (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- c) Tehke kõigile fistli kanalitele metallküretiga jõuline küretaaž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele.
- d) Õmbluste abil sulgeda sisemised avad.

Pärast fistli kanalite töötlemist tuleb Alofiseli manustada kahe järgmise sammu kohaselt:

1. Ettevalmistamine
 - a) Uuesti tuleb veenduda Alofiseli kõlblikkusaja kehtivuses, misjärel võib viaalid välispakendist välja võtta.
 - b) Resuspendeerige rakud, koputades kergelt viaalide põhja, kuni saate homogeense suspensiooni, vältides samas mullide moodustumist. Igat viaali tuleb kasutada kohe pärast resuspendeerimist, et vältida rakkude uuesti settimist.
 - c) Eemaldage viaalilt kork, õrnalt pöörake viaal tagurpidi ja tõmmake kogu sisu õrnalt tavapärase nõelaga mitte peenem kui 22G süstlasse (vt lõik 4.4).
 - d) Soovitud süstimiskohtadeni ulatumiseks asendage nõel pikema nõelaga, mis ei tohi samuti olla peenem kui 22G. Vajalik on nt spinaalanesteesia nõel, mille pikkus on umbes 90 mm.
 - e) Korrake samme b, c ja d iga viaali korral üksteise järel pärast eelneva viaali

rakkude süstimist.

2. Süstimine

Sisemiste avade jaoks tuleb kasutada kahte viaali ja kahte ülejäänud viaali süstimiseks (välimiste avade kaudu) piki fistli kanali seinu. Veresoonesisese manustamise vältimiseks tuleb süstla kolbi kergelt tagasi tõmmata vahetult pärast nõela otsa ettenähtud süstekohta sisestamist.

a) Süstimine fistli kanalite siseavade ümber: sisestage nõel läbi päraku ja toimige järgmiselt:

- Kui on vaid üks sisemine ava, süstige mõlema viaali sisu (üksteise järel) väikeste kogumitena üksikut sisemist ava ümbritsevasse koesse.
- Kui on kaks sisemist ava, süstige kahest viaalist esimese viaali sisu väikeste kogumitena ühte sisemist ava ümbritsevasse koesse. Seejärel süstige teise viaali sisu väikeste kogumitena teist sisemist ava ümbritsevasse koesse.

b) Süstimine piki fistli kanali seinu: sisestage nõel läbi välimiste avade ja tehke fistlite valendikus järgmised toimingud:

- Kui on vaid üks välimine ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu pindmiselt piki fistli kanali seinu koesse, tekitades rakususpensiooni väikesed kogumikud.
- Kui on kaks või kolm välimist ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu võrdselt vastavate kanalite vahel.

Süstimine piki fistli kanali seinu tuleb teha vastavalt eelteadmistele fistlite kanalite anatoomia ja topoloogia kohta, mis on saadud fistlite kirjeldamisel. Rakkude lekkimise vältimiseks veenduge, et rakke ei süstitaks fistli kanali valendikku.

Masseerige pehmelt välimisi avasid ümbritsevat piirkonda 20...30 sekundit ja katke välimised avad steriilse sidemega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ravimi, veiseseerumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Alofisel võib sisaldada kas gentamütsiini või bensüülpenitsilliini ja streptomütsiini jälgi. Sellega tuleb arvestada patsientidel, kellel on nende antibiootikumide rühmade suhtes teada ülitundlikkus.

Lokaalanesteesiast ei soovitata, sest selle mõju süstitud rakkudele pole teada (vt lõik 4.2).

Mis tahes muu aine välja arvatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse (nt vesinikperoksiidi, metüleensinise, joodilahuste või hüpertooniliste glükoosilahuste) (vt lõigud 4.2 ja 4.5) kasutamine fistli kanalites ei ole enne Alofiseli süstimist, selle ajal või pärast seda lubatud, sest see võib kahjustada rakkude elujõulisust ja seega mõjutada ravi tõhusust.

Alofisel on näidustatud vaid süstimiseks fistli kanali koesse, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2. Alofiseli ei tohi manustada nõelaga, mis on peenem kui 22G. Peenema läbimõõduga nõelad võivad süstimise ajal põhjustada rakkude purunemist ning kahjustada rakkude eluvõimelisust, mõjutades seetõttu ravi tõhusust.

Kuna Alofisel sisaldab elusaid tüvirakke, ei saa seda steriliseerida ja seetõttu võib see sisaldada potentsiaalselt nakatunud bioloogilist materjali, kuigi seda ohtu peetakse madalaks ja seda kontrollitakse tootmisel. Pärast manustamist tuleb patsiente jälgida potentsiaalsete nakatumissümptomite suhtes.

Reaktsioonid ettevalmistamisele

Fistlite ettevalmistamist on seostatud proktalgia ja protseduuriaegse valuga (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo koostoimeid ei ole uuritud.

In vitro koostoimeuuringud on näidanud, et Crohni tõve tavapäraste ravimite (infliksimab, metotreksaat ja asatiopriin) kliiniliselt olulised kontsentratsioonid ei mõjuta Alofisele rakkude elujõulisust ega immunomoduleerivat toimet.

Mis tahes muu aine välja arvatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse (nt vesinikperoksiidi, metüleensinise, joodilahuste või hüpertooniliste glükoosilahuste) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) kasutamist fistli kanalites ja ka lokaalanesteesia kasutamist ei soovitata, sest nende mõju süstitud rakkudele pole teada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Darvadstrotseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid loomad ei ole tehtud (vt lõik 5.3).

Darvadstrotseeli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ettevaatusabinõuna ei soovitata darvadstrotseeli manustada imetamise ajal.

Fertiilsus

Andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Darvadstrotseel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad ravist tingitud kõrvaltoimed on anaalabstsess (Alofisel: 19,4% patsientidest, kontrollrühm: 13,7% patsientidest), proktalgia (Alofisel: 14,6% patsientidest, kontrollrühm: 11,8% patsientidest) ja anaalfistul (Alofisel: 10,7% patsientidest, kontrollrühm: 7,8% patsientidest).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb kliinilistel uuringutel ja see kuvatakse organsüsteemi klasside järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Anaalabstsess
Seedetrakti häired	Sage	Proktalgia*
	Sage	Anaalfistul
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Protseduuriaegne valu*

* Reaktsioonid ettevalmistamisele, mis ilmnevad kuni seitsme päeva jooksul pärast fistli puhastamist ravi manustamiseks.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Anaalabstsess

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 20-l (19,4%) ja 14-l (13,7%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 21 ja 19 anaalabstsessi, millest olid rasked 4 ja 5 kõrvalnähtu (3,9% mõlema rühma patsientidest), vastavalt rühmadele. Kuni 104. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15-l (14,6%) ja 8-l (7,8%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 15 ja 9 tõsist anaalabstsessi.

Proktalgia

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15-l (14,6%) ja 12-l (11,8%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 20 ja 17 proktalgia juhtu, millest kummaski rühmas ükski polnud raske kuni 104. nädalani. Alofiseli rühmas ei olnud ühtegi patsienti, kellel oleks esinenud raske proktalgia juhtumeid ja kontrollrühmas esines 3,9% patsientidest 4 kõrvalnähujuhtu.

Anaalfistul

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 11-l (10,7%) ja 8-l (7,8%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 12 ja 8 anaalfistlit, millest ükski polnud raske. Kuni 104. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 5-l (4,9%) ja ühel (< 1,0%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 5 ja 1 rasket anaalfistlit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ühtegi üleannustamise juhtu ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: {ei ole veel omistatud}, ATC-kood: {ei ole veel omistatud}.

Toimemehhanism

Darvadstrotseel sisaldab kultiveeritud rasvkoe tüvirakke (eASC), millel on põletikukohtadele immunomoduleeriv ja põletikuvastane toime.

Anaalfistlid esinevad tavaliselt soolevalendikku ja pärakuümbruse nahapinda läbistavate lõhedena, mida iseloomustab paikne põletik, mida ägestavad bakteriaalsed infektsioonid ja fekaalne saastumine. Põletikupiirkonnas on aktiveeritud lümfotsüütide infiltratsioon ja põletikuliste tsütokiinide paikne vabanemine.

Põletikulised tsütokiinid, eriti aktiveeritud immuunrakkude (st lümfotsüütide) poolt vabastatud IFN- γ , aktiveerivad eASC. Kui eASC on aktiveeritud, halvendavad need aktiveeritud lümfotsüütide vohamist ja vähendavad põletikku soodustavate tsütokiinide vabanemist. See immunoregulaatorne toime vähendab põletikku, mis laseb fistlit ümbritsevatel kudedel paraneda.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringus ADMIRE-CD analüüsiti 103-st eASC-ga ravitud patsiendist 63-l doonorispetsiifiliste antikehade (DSA) olemasolu uuringu alguses ja 12. nädalal. 12. nädalal 63 patsiendist 23-l (36%) olid välja kujunenud doonorivastased antikehad. 23-st 12. nädalal DSAga patsiendist 7-l (30%) oli DSA

52. nädalaks kadunud. *De novo* DSA tekkimise puudumist täheldati 12. ja 52. nädala vahel. Uuritud alamrühmas ei leitud DSA tulemuste ja ohutuse või efektiivsuse vahel ühtegi seost kuni 52. nädalani.

Kliiniline efektiivsus

Alofiseeli tõhusust hinnati uuringus ADMIRE-CD. See oli randomiseeritud topeltpime paralleelrühmaga platseebokontrolliga mitme keskusega kliiniline uuring, mis hindas Alofiseeli efektiivsust ja ohutust keerukate perianaalsete fistlite ravis Crohni tõvega patsientidel. Kokku randomiseeriti 212 patsienti ja 205 patsiendile süstiti paikseks kas 120 miljonit Alofiseeli rakku või platseebot suhtes 1 : 1-le. Patsientidel olid dreneeritud keerukad perianaalsed fistlid, mis ei olnud piisavalt allunud vähemalt ühele järgmistest raviviisidest: antibiootikumid, immunosupressandid või anti-TNF-id. Uuringu ajal oli lubatud samaaegne immunosupressantide (18% patsientidest), anti-TNF-ide (33%) või mõlema (28%) püsivastuse kasutamine. Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud paranemine 24. nädalal pärast uuringuga seotud ravi, mis määratleti kui kõigi ravitud fistlite kliiniline sulgumine (läbilaske puudumine hoolimata õrnast vajutusest sõrmega) ja kogunemise puudumine (> 2 cm), mida kinnitas pime tsentraalne MRT. Teised peamised tulemusnäitajad määratleti 24. nädala kliinilise paranemisena (kõigi ravitud fistlite kliiniline sulgumine) ja ravivastusena (kõigist ravitud fistlitest vähemalt 50% kliiniline sulgumine). Lisaks viidi läbi pikaajaline järelkontroll kuni 52. nädalani.

	Alofiseeli rühm (Alofisel + standardravi*) N = 103	Kontrollrühm (Platseebo + standardravi*) N = 102	P-väärtus
Kombineeritud paranemine 24. nädalal (% patsientidest)	52	35	0,019
Kombineeritud paranemine 52. nädalal (% patsientidest)	56	38	0,009

* Kaasa arvatud mädakolde dreenaž, *setoni* paigaldamine/eemaldamine, küretaaž, sisemiste avade õmblemine ja medikamentoosne ravi

Teiseste peamiste tulemusnäitajate järgi oli kliinilise paranemisega patsientide osakaal 24. nädalal Alofiseeli rühmas 55% ja kontrollrühmas 42% ($p = 0,052$) ning vastavad ravivastuse määrad olid 69% ja 55% ($p = 0,039$).

Kliinilise paranemisega patsientide osakaal 52. nädalal oli Alofiseeli rühmas 59% ja kontrollrühmas 41% ($p = 0,012$) ning vastavad ravivastuse määrad olid 66% ja 55% ($p = 0,114$). Piiratud arvul patsientidel, keda jälgiti kuni 104. nädalani, oli kliinilise paranemise osakaal 104. nädalal Alofiseeli rühmas 56% ja kontrollrühmas 40%.

Alofiseeli rühmas oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal kombineeritud paranemine ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 2,9% (3/103), samas kui patsientide osakaal, kellel 24. nädalal ei olnud kombineeritud paranemist ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 9,7% (10/103).

Kontrollrühmas oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal kombineeritud paranemine ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 4,9% (5/102), samas kui patsientide osakaal, kellel 24. nädalal ei olnud kombineeritud paranemist ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 2,9% (3/102).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Alofiseliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta anaalfistli ravimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

See toode on mõeldud paikseks süstimiseks.

Darvadstrotseeli olemus ja kavandatud kliiniline kasutamine on sellised, et traditsioonilised farmakokineetika uuringud (imendumine, jaotumine, metabolism ja eritumine) ei ole kohaldatavad.

Prekliinilistes mudelites tehti biojaotuvuse uuringuid, mille eesmärk oli hinnata eASC püsivust süstimiskohas ja nende võimalikku levikut teistesse kudedesse või elundkondadesse. Pärast inimese eASC perianaalset ja intrarektaalset süstimist atüümilistele rottidele püsisid rakud parasooles ja tühisooles süstekohas vähemalt 14 päeva ja polnud leitavad 3 kuu möödudes. eASC-d ei esinenud üheski koes, mida analüüsiti pärast 3 kuud või 6 kuud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Darvadstrotseeliga ei ole tehtud reproduktiivsust ja arengut mõjutava toksilisuse uuringuid, kuna prekliinilised biojaotuvuse uuringud ei näidanud eASC levikut suguelunditesse pärast eASC manustamist erinevate teede kaudu.

Ex vivo kasvatamise mõju rakkude geneetilisele stabiilsusele on hinnatud *in vitro* ning pole leitud mingeid viiteid kantserogeensele potentsiaalile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, DMEM) (sisaldab aminohappeid, vitamiine, sooli ja süsivesikuid).
Inimese albumiin.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

72 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Hoidke toodet nõutava temperatuuri säilitamiseks kuni selle manustamiseni alati välispakendi ja tarnepakendi sees.

Säilitage pakendit eemal soojusallikast ja otsesest valgusest ning ärge hoidke seda külmkapis ega laske sel külmuda.

Ärge kiiritage ega steriliseerige mõnel muul viisil.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Alofisele tarnitakse ühe raviannusena, mis sisaldub neljas I tüüpi klaasist viaalis. Iga viaal sisaldab 6 ml eASC suspensiooni ning on suletud kummist punnkorgi ja eemaldatava kattega. Viaalid asuvad pappkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Alofisele ei tohi filtreerida ega manustada nõelaga, mis on peenem kui 22G (vt lõik 4.4).

Vahetult enne manustamist peab Alofisel olema õrnalt resuspendeeritud koputades kergelt viaali põhja vältides mullide moodustumist, kuni saadakse homogeenne suspensioon. Lisateave Alofisele kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1261/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/ema/>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINETOOTJAJA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVTOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Alofiseli turule toomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitamiskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid. Teavitusprogrammi eesmärk on anda teavet selle kohta, kuidas toodet õigesti manustada, et vähendada ravivigade ohtu ja suurendada teadlikkust nakkushaiguste võimalikust levikust.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Alofisele turustatakse, et kõikidel Alofisele eeldatavalt välja kirjutama ja kasutama hakkavatel tervishoiutöötajatel on ligipääs teavituspaketile.

- **Tervishoiutöötajate teavitumaterjal** peab sisaldama järgmist.
 - Ravimi omaduste kokkuvõte
 - Juhend farmatseutidele koos Alofisele sobiva vastuvõtmise ja säilitamise juhistega
 - Videovormis juhend Alofisele ettevalmistamisel ja manustamisel osalevatele kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele
 - Manustamisviisi kirjeldav juhend kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele
 - Juhend tervishoiutöötajatele, mis annab teavet potentsiaalsete mikroobide kohta ja annab nõu positiivse kultuuri tuvastamisel vajalike edasiste tegevuste kohta
- Need sisaldavad järgmisi põhielemente.
 - Asjakohane teave ravivigade ja nakkusohlike ainete edasikandumise ohu kohta ning üksikasjalik teave nende minimeerimise kohta, sealhulgas vastuvõtu-, säilitamis- ja manustamisjuhised (st fistlite ettevalmistamine, ravimi ettevalmistamine ja süstimine).
 - Juhised toimimiseks ravimivigade ja nakkusetekitajate edasikandmise korral.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Alofisele efektiivsuse järelkontrolliks esitab müügiloa hoidja tulemused III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringu Cx601-0303 kohta, milles uuritakse Cx601 ühekordset manustamist keerukate perianaalsete fistlite raviks Crohni tõvega patsientidel.	Lõpparuanne EMA-le: 2022. aasta II/III kv

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALOFISEL 5 miljonit rakku/ml süstesuspensioon
darvadstrotseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

See ravimpreparaat sisaldab inimrakke. Üks viaal sisaldab 6 ml suspensiooni, milles on 30 miljonit rakku darvadstrotseeli.

3. ABIAINED

Samuti sisaldab: Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde ja inimese albumiin.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

Üks annus sisaldub neljas 6 ml viaalis (kokku 24 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Süstamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.
Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.
Hoida välispakendis.
Mitte kiiritada ega steriliseerige mõnel muul viisil.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1261/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KLAASVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ALOFISEL 5 miljonit rakku/ml süstesuspensioon
darvadstrotseel
Süstimiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

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

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 ml
30 miljonit rakku

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Alofisel 5 miljonit rakku/ml süstesuspensioon darvadstrotseel

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või kirurgiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma kirurgi või arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Alofisel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alofiseli kasutamist
3. Kuidas Alofiseli manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alofiseli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Alofisel ja milleks seda kasutatakse

Alofisel on ravim, mida kasutatakse keerukate pärakuümbruse uuriste (perianaalsete fistlite) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on Crohni tõbi (soolepõletikku põhjustav haigus), kui haiguse teised sümptomid on kontrolli all või need on nõrga tugevusega. Perianaalsed fistlid on ebaloosulised kanalid, mis ühendavad jämesoole lõpp-osi (pärasool ja pärak) ja pärakuümbruse nahka, nii et päraku lähedale tekib üks või mitu ava. Perianaalseid fistleid nimetatakse keerukateks juhul, kui neil on mitu kanalit ja ava, kui nad tungivad sügavalt kehasse või kui need on seotud teiste tüsistustega, nagu nt mädakogumid (nakatunud vedelik, nimetatakse ka abstsessiks). Perianaalsed fistlid võivad põhjustada valu, ärritust ja mädaeritust nahaavade kaudu.

Alofiseli kasutatakse juhul, kui fistlid ei ole varem ravile piisavalt hästi allunud. Perianaalsete fistlite lähedusse süstituna vähendab Alofisel nende põletikku, suurendades fistlite paranemise tõenäosust.

Alofiseli kasutatakse pärast fistli õiget ettevalmistamist, vt lõik 3.

Alofiseli toimeaine on darvadstrotseel, mis koosneb terve täiskasvanud doonori rasvkoest võetud tüvirakkudest (nn allogeensed tüvirakud), mida on kasvatatud laboris. Täiskasvanud tüvirakud on erilist tüüpi rakud, mis esinevad paljudes täiskasvanu kudedes ning mille peamine ülesanne on selle koe parandamine, milles nad esinevad.

2. Mida on vaja teada enne Alofiseli kasutamist

Alofiseli ei tohi manustada järgmisel juhul

- kui olete Alofiseli, veiseseerumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Alofiseli, rääkige oma arsti või kirurgiga.

Alofisel võib sisaldada kas gentamütsiini või bensülpenitsilliini ja streptomütsiini (antibiootikumid) jälgi. Sellega tuleb arvestada, kui olete nende antibiootikumide suhtes allergiline, sest neid antibiootikume kasutatakse selle ravimi tootmisprotsessis.

Alofisel on elusrakuteraapia ja seetõttu ei saa lõpptoodet steriliseerida. Toodet kontrollitakse valmistamise erinevates etappides, et see oleks nakkusvaba. Kuna viimane kontroll toimub vahetult enne Alofiseli saatmist haiglasse, ei ole viimase kontrolli tulemused veel teada kui teile seda manustatakse. Ebatõenäolisel juhul, kui nakkus avastatakse, teatatakse sellest teie ravimeeskonnale, kes teavitavad teid, kas teil on vaja mingeid labori uuringuid või nakkuse ravi. Kui tunnete end pärast protseduuri halvasti või teil on palavik, teavitage sellest oma arsti esimesel võimalusel.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele (st alla 18-aastastele), kuna võimalikud kasud ja riskid ei ole teada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või kirurgiga. Alofiseli ravi ei soovitata raseduse või imetamise ajal. Fertiilses eas naised peavad Alofiseli ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Alofisel ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

3. Kuidas Alofiseli manustatakse

Teil võib olla olnud esialgne konsultatsioon kirurgiga 2 kuni 3 nädalat enne Alofiseli manustamist. Järgnev teave on päeva kohta, mil Alofiseli teile manustatakse.

Alofiseli süstib kirurg teie fistli kanali koesse.

Soovitatav annus on 120 miljonit rakku.

Enne Alofiseli ravi manustatakse teile tuimestit.

Pärast tuimestust (üldine või paikne tuimestus) teeb teie kirurg järgmised toimingud:

- puhastab fistlid soolveega ja eemaldab armkoe
- õmbleb kinni fistlite sisemised avad
- süstib Alofiseli. Pool annusest süstitakse fistlite sisemiste avade ümbruse koesse ja pool piki fistleid seina koesse
- masseerib kergelt 20 kuni 30 sekundi jooksul piirkonda, kus fistul teie pärakuümbruse nahal avaneb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või kirurgiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned Alofiseli ravi kõrvaltoimed on seotud fistlite puhastamise protsessiga. Üldiselt on need kõrvaltoimed üsna kerged ja kaovad fistli protseduurile järgnevatel päevadel.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- anaalabstsess (päarakumädanik)
- anaalfistul (päraaku-uuris)
- proktalgia (valu jämesooles või päarakus).
- protseduuriaegne valu (valu pärast fistlite puhastamist)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või kirurgiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Alofiseli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil.

Hoidke temperatuuril 15 °C...25 °C.

Ärge hoidke külmkapis ega laske külmuda.

Hoidke ravimit väliskarbis.

Alofiseli ei tohi kiiritada ega steriliseerida mõnel muul viisil.

Kuna seda ravimit kasutatakse operatsiooni ajal, vastutab haigla personal ravimi õige säilitamise eest enne kasutamist ja selle ajal, samuti selle õige hävitamise eest.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Alofisel sisaldab

- Alofiseli toimeaine on darvadstrotseel, mis koosneb terve täiskasvanud doonori rasvkoest saadud inimese tüvirakkudest, mida seejärel kasvatatakse (kultiveeritakse) laboris. Alofisel on saadaval viaalides kontsentratsiooniga 5 miljonit rakku milliliitri kohta, millest igaüks sisaldab 6 ml, s.o 30 miljonit rakku viaali kohta.
- Rakkude säilitamiseks kasutatakse kahte abiainet: üks on vedelik nimega Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, DMEM), mis sisaldab rakkude toitaineid (aminohapped, vitamiinid, soolad ja süsivesikud) ja teine on inimese albumiin, mis on inimkehas esinev loomulik valk.

Kuidas Alofisel välja näeb ja missugune on pakendi sisu

Alofisel on süstesuspensioon. Tarnimise ajal võivad rakud olla viaalide põhja settinud, moodustades sademe, ja need tuleb resuspendeerida. Pärast rakkude resuspendeerimist (õrna koputamise abil) on Alofisel valge kuni kollakas homogeenne suspensioon.

Alofiseli tarnitakse patsiendile individuaalselt. Alofiseli üksikannus sisaldub neljas pappkarbis olevas klaasviaalis, millest igaühes on 6 ml Alofiseli.

Müügiloa hoidja

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK/AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.