

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alofisel 5×10^6 solua/ml, injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Alofisel (darvadstroseli) on kasvatettuja aikuisen ihmisen allogeenisia mesenkymaalisia kantasoluja, jotka on eristetty rasvakudoksesta (kasvatettu rasvakudoksen kantasolu [*expanded adipose stem cell*, eASC]).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Injektiopullo sisältää 30×10^6 solua (eASC) 6 ml:ssa suspensiota, jonka pitoisuus on 5×10^6 solua/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio (injektio)

Solususpensio on saattanut asettua sakaksi injektiopullon pohjalle. Varovaisen uudelleensekoittamisen jälkeen valmiste on valkoinen tai kellertävä homogeeninen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alofisel on tarkoitettu monimutkaisten perianaalifistelien hoitoon aikuisille potilaille, joilla on ei-aktiivinen / lievästi aktiivinen luminaalinen Crohnin tauti, kun fistelien vaste vähintään yhteen tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon on ollut riittämätön. Alofisel-valmistetta saa käyttää ainoastaan fistelien valmistelun jälkeen (*ks. kohta 4.2*).

4.2 Annostus ja antotapa

Alofisel-valmistetta voi antaa ainoastaan erikoislääkäri, jolla on kokemusta Alofisel-valmisteella hoidettavaksi tarkoitettujen sairauksien diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Yksi darvadstroseliannos sisältää 120×10^6 solua 4 injektiopullossa. Yksi injektiopullo sisältää 30×10^6 solua 6 ml:ssa suspensiota. Neljän injektiopullon koko sisältö on annettava hoidettaessa enintään kahta sisäistä aukkoa ja enintään kolmea ulkoista aukkoa. 120×10^6 solun annoksella voidaan siis hoitaa enintään kolmea fistelikanavaa, jotka avautuvat perianaalialueelle.

Toistetun Alofisel-annostelun tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Darvadstroselin käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti tietoa; ottaen kuitenkin huomioon, että darvadstroseli perustuu soluihin ja että se annostellaan paikallisesti, ei ole odotettavissa, että darvadstroselin hyöty-riskiprofiili iäkkäillä potilailla eroaisi muiden potilaiden kohdalla havaitusta profiilista. Sen vuoksi annosta ei tarvitse mukauttaa iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Darvadstroselin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Ottaen kuitenkin huomioon, että darvadstroseli perustuu soluihin ja että se annostellaan paikallisesti, ei ole odotettavissa, että darvadstroselin hyöty-riskiprofiili maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eroaisi muiden potilaiden kohdalla havaitusta profiilista. Sen vuoksi annosta ei tarvitse mukauttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Darvadstroselin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Ottaen kuitenkin huomioon, että darvadstroseli perustuu soluihin ja että se annostellaan paikallisesti, ei ole odotettavissa, että darvadstroselin hyöty-riskiprofiili munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eroaisi muiden potilaiden kohdalla havaitusta profiilista. Sen vuoksi annosta ei tarvitse mukauttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Darvadstroselin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Annetaan pistoksena fistelikanavan kudokseen kirurgisessa ympäristössä (yleisessä tai alueellisessa) anestesiassa (ks. kohta 4.4) jäljempänä kuvattavaan tapaan.

Potilaan fistelit on karakterisoitava ennen hoitoa monimutkaisten perianaalifistelien hoitoa koskevien standardien mukaisesti. Valmistelevat kirurgiset toimenpiteet ja siihen liittyvä (anestesiassa suoritettava) fistelien anatomian (olemassa olevien fistelien ja aukkojen määrät) ja topografian (laajuus ja suhde sulkijalihaksiin ja lantion muihin lihaksiin) sekä mahdollisesti näihin liittyvien komplikaatioiden (kuten absessien) selvitys ja paikallisen limakalvosairauden luokitus lieväksi tai inaktiiviseksi suositellaan suoritettavan vähintään 2–3 viikkoa ennen lääkkeen antopäivää. Kaikki fistelikanavat on suositeltavaa kaapia voimakkaasti metallisella kauhalla keskittyen erityisesti sisäisten aukkojen alueisiin. Mahdollinen absessi on avattava ja tyhjennettävä, ja tarvittaessa on syytä asettaa seton-langat tavanomaisten kirurgisten menettelytapojen mukaisesti. Ennen Alofisel-valmisteen antopäivästä päättämistä, kirurgin on varmistettava, ettei alueella ole absesseja.

Fistelikanavat on valmistettava juuri ennen Alofisel-valmisteen annostelua seuraavasti:

- a) Poista seton-langat, jos sellaisia on asetettu.
- b) Paikanna sisäiset aukot. Aukkojen paikantamiseksi on suositeltavaa ruiskuttaa ulkoisiin aukkoihin 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta, kunnes se tulee ulos sisäisten aukkojen kautta. Fistelikanaviin ei saa ruiskuttaa mitään muuta ainetta, kuten vetyperoksidia, metyleenisineä, jodiliuoksia tai hypertonisia glukoosiliuoksia, sillä ne vaarantavat pistettävien solujen elinkyvyn (ks. kohta 4.4 ja 4.5).
- c) Kaavi kaikki fistelikanavat voimakkaasti metallisella kauhalla keskittyen erityisesti sisäisten aukkojen alueisiin.
- d) Ompele sisäiset aukot umpeen.

Kun fistelikanavat on valmisteltu, Alofisel annostellaan seuraavien kahden kohdan mukaisesti:

1. Valmistaminen
 - a) Aloita varmistamalla Alofisel-valmisteen viimeinen käyttöaika:käyttöpäivämäärä vielä kerran, jonka jälkeen voit poistaa injektiopullot ulkopakkauksestaan

- b) Sekoita solut uudelleen naputtelemalla injektiopullojen pohjaa varovasti, kunnes suspensio on tasarakenteinen, ja vältä kuplien muodostumista. Injektiopullot on käytettävä heti uudelleensekoittamisen jälkeen, jotta solut eivät saostu uudelleen.
- c) Poista injektiopullon suojus, käännä varovasti injektiopullo ylösalaisin ja vedä injektiopullon koko sisältö varovasti ruiskuun tavanomaisella neulalla, joka ei saa olla ohuempi kuin 22G (ks. kohta 4.4).
- d) Vaihda neula pidempään neulaan, joka ei myöskään saa olla ohuempi kuin 22G, jotta se ylittää haluttuun pistokohtaan. Tähän vaaditaan esim. selkäydinpuudutukseen käytettävä neula, jonka pituus on noin 90 mm.
- e) Toista kohdat (b), (c) ja (d) vuorotellen kunkin injektiopullon kohdalla, kun edellisen injektiopullon solut on pistetty.

2. Pistäminen

Kaksi injektiopulloa käytetään sisäisiin aukkoihin ja toiset kaksi injektiopulloa pistoksiin fistelikanavien seinämiin (ulkoisten aukkojen kautta). Kun olet pistänyt neulan pään suunniteltuun pistoskohtaan, vedä kullakin pistokerralla ruiskua vähän takaisin varmistaaksesi, ettet pistä verisuoneen.

- a) Pistäminen fistelikanavien sisäisten aukkojen alueelle: työnnä neula peräaukkoon ja toimi seuraavasti:
 - Jos sisäisiä aukkoja on yksi, ruiskuta kummankin injektiopullon sisältö (yksi kerrallaan) pieninä annoksina sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen.
 - Jos sisäisiä aukkoja on kaksi, ruiskuta kahdesta injektiopullostani ensimmäisen sisältö pieninä annoksina toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen. Ruiskuta sitten toisen injektiopullon sisältö pienissä annoksissa toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen.
- b) Pistäminen fistelikanavan seinämiin: työnnä neula ulkoiseen aukkoon, ja fistelin ontelossa:
 - Jos ulkoisia aukkoja on yksi, pistä jäljellä olevien kahden injektiopullon sisältö erikseen kudosseinämään fistelikanavien suuntaisesti tehden solususpensiosta pieniä annoksia.
 - Jos ulkoisia aukkoja on kaksi tai kolme, ruiskuta jäljellä olevien kahden injektiopullon sisällöstä yhtä suuri osa kuhunkin kanavaan.

Fistelikanavien seinämiin pistettäessä on huomioitava aiemmat tiedot fistelikanavien anatomiasta ja topologiasta, jotka on määritetty fisteliä karakterisoitaessa. Solujen ulosvuotamisen välttämiseksi varmista, ettet ruiskuta niitä fistelikanavan onteloon.

Hiero ulkoisia aukkoja ympäröivää aluetta kevyesti 20–30 sekunnin ajan ja peitä ulkoiset aukot steriilillä siteellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, nautan seerumille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Soluihin perustuvassa hoidossa käytettävien lääkevalmisteiden jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden varmistamiseksi valmisteiden nimi, eränumero ja hoidetun potilaan nimi pitää säilyttää 30 vuoden ajan sen jälkeen, kun valmisteiden käyttöaika on umpeutunut.

Yleistä

Alofisel saattaa sisältää pieniä määriä joko gentamisiiniä tai bentsyylipenisilliiniä ja streptomysiiniä. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on todettu yliherkkyys näille antibioottiluokille.

Paikallispuudutusta ei suositella, koska paikallispuudutteen vaikutusta pistettäviin soluihin ei tiedetä (ks. kohta 4.2).

Fistelikanaviin ei saa ruiskuttaa mitään muuta kuin 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta (ei esim. vetyperoksidia, metyleenisineä, jodiliuoksia tai hypertonisia glukoosiliuoksia) (ks. kohdat 4.2 ja 4.5) ennen Alofisel-injektiota, sen aikana tai sen jälkeen, sillä nämä saattavat vaarantaa solujen elinkyvyn ja voivat siten vaikuttaa hoidon tehoon.

Alofisel-valmistetta ei saa pistää kokoa 22G ohuemmalla neulalla. Ohuemmat neulat saattavat rikkoa solut pistettäessä ja vaarantaa solujen elinkyvyn ja siten vaikuttaa hoidon tehoon.

Tartunnanaiheuttajan siirtyminen

Koska Alofisel sisältää eläviä kantasoluja, sitä ei voida steriloida ja on olemassa tartunnanaiheuttajan siirtymisen riski, vaikka riskiä pidetään pienenä ja sitä valvotaan valmistusprosessin aikana. Darvadstroselia annostelevien terveydenhuollon ammattilaisten pitää tämän vuoksi seurata potilaita hoidon jälkeen infektion merkkien ja oireiden varalta, ja hoitaa heitä tarvittaessa asianmukaisesti.

Valmistelun aiheuttamat reaktiot

Fistelien valmisteluun on liittynyt peräsuolikipua ja toimenpiteestä aiheutuvaa kipua (ks. kohta 4.8).

Veren, elinten ja kudosten luovutus

Alofisel-valmisteella hoidetut potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja muille siirrettäväksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, ettei Crohnin taudin tavanomaisilla hoidoilla (infliksimabi, metotreksaatti ja atsatiopriini) ole kliinisesti merkittäville pitoisuuksilla vaikutusta Alofisel-valmisteen solujen elinkyvyn ja immunomoduloivaan toimintaan.

Minkään muun aineen kuin 9 mg/ml (0,9-prosenttisen) natriumkloridiliuoksen (ei esim. vetyperoksidin, metyleenisinen, jodiliuosten tai hypertonisten glukoosiliuosten) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) pistämistä fistelikanavien läpi tai paikallispuudutteiden käyttöä ei suositella, koska näiden vaikutusta pistettäviin soluihin ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja darvadstroselin käytöstä raskaana oleville naisille.

Tietoa lisääntymistoksisuudesta eläinkokeissa ei ole saatavilla (ks. kohta 5.3).

Darvadstroselin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö darvadstroseli ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Alofisel-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Darvadstroselilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät hoidosta aiheutuvat haittatapahtumat olivat anaaliabsessi (Alofisel: 19,4 % potilaista; verrokkiryhmä: 13,7 % potilaista), peräsuolikipu (Alofisel: 14,6 % potilaista; verrokkiryhmä: 11,8 % potilaista) ja anaalifisteli (Alofisel: 10,7 % potilaista; verrokkiryhmä: 7,8 % potilaista).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutusluettelo, jossa haittavaikutukset on esitetty elinluokittain, perustuu kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Anaaliabsessi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Peräsuolikipu*
	Yleinen	Anaalifisteli
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Toimenpiteestä aiheutuva kipu*

*Valmistelusta aiheutuvia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä seuraavan seitsemän päivän aikana fistelin valmistelusta ennen hoidon antoa johtuen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Anaaliabsessi

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 20:llä (19,4 %) potilaalla ilmeni 21 anaaliabsessia ja verrokkiryhmässä 14:llä (13,7 %) potilaalla ilmeni 19 anaaliabsessia, joista 4 ja 5 (3,9 % potilaista kummakin ryhmässä) oli asteeltaan vaikeita. Viikkoon 104 mennessä Alofisel-ryhmässä 15:llä (14,6 %) potilaalla ilmeni 15 vakavaa anaaliabsessia ja verrokkiryhmässä 8:lla (7,8 %) potilaalla ilmeni 9 vakavaa anaaliabsessia.

Peräsuolikipu

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 15:llä (14,6 %) potilaalla ilmeni 20 peräsuolikiputapausta ja verrokkiryhmässä 12:lla (11,8 %) potilaalla ilmeni 17 peräsuolikiputapausta; kummassakaan ryhmässä viikkoon 104 mennessä ilmenneistä haittatapahtumista yksikään ei ollut vakava. Yhdelläkään Alofisel-ryhmän potilaista ei ilmennyt asteeltaan vaikeaa peräsuolikipua; verrokkiryhmässä 3,9 %:lla potilaista ilmeni 4 asteeltaan vaikeaa peräsuolikiputapausta.

Anaalifisteli

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 11:llä (10,7 %) potilaalla ilmeni 12 anaalifisteliä ja verrokkiryhmässä 8:lla (7,8 %) potilaalla ilmeni 8 anaalifisteliä; yksikään niistä ei ollut asteeltaan vaikea. Viikkoon 104 mennessä Alofisel-ryhmässä 5:llä (4,9 %) potilaalla ilmeni 5 vakavaa fisteliä ja verrokkiryhmässä 1:llä ($< 1,0$ %) potilaalla ilmeni 1 vakava anaalifisteli.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Alofisel-valmisteen yliannostusta koskevaa tietoa ei ole käytettävissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX08.

Vaikutusmekanismi

Darvadstroseli sisältää kasvatettuja rasvakudoksen kantasoluja (eASC), joilla on immunomoduloivia ja tulehdusta hillitseviä vaikutuksia tulehtuneissa kohdissa.

Anaalifistelit ovat tyypillisesti fissuuroita, jotka läpäisevät suoliston ontelon ja perianaalialueen ihon pinnan, ja niille ovat tunnusomaisia paikalliset tulehdukset, joita bakteeri-infektiot ja ulosteen epäpuhtaudet pahentavat. Tulehtuneella alueella on aktivoituneiden lymfosyyttien kertymistä ja tulehdusytokiinien paikallista vapautumista.

Tulehdusytokiinit, erityisesti aktivoituneiden immuunisolujen (eli lymfosyyttien) erittämä IFN- γ , aktivoivat eASC-soluja. Aktivoituttuaan eASC-solut estävät aktivoituneiden lymfosyyttien kasvua ja vähentävät proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Tämä immuunivastetta säätelevä vaikutus vähentää tulehdusta, mikä saattaa tehdä fistelikanavaa ympäröivien kudosten parantumisen mahdolliseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ADMIRE-CD-tutkimuksessa 63 potilasta kaikista 103:sta eASC-soluilla hoidetuista potilaista tutkittiin luovuttajalle spesifisten vasta-aineiden varalta lähtötasossa sekä viikolla 12. Viikolla 12 23:lle potilaalle 63:sta (36 %) oli muodostunut luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita. Kaikkiaan 7:ltä niistä 23:sta (30 %) potilaasta, joilla oli luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita viikolla 12, vasta-aineet poistuivat viikkoon 52 mennessä. Viikkojen 12 ja 52 välillä ei havaittu luovuttajalle spesifisten vasta-aineiden ensisijaista muodostumista. Tutkitussa potilasosajoukossa ei todettu yhteyksiä luovuttajalle spesifisten vasta-aineiden muodostumisen ja lääkkeen käytön turvallisuus- ja tehotulosten välillä viikkoon 52 mennessä.

Kliininen teho

Alofisel-valmisteen tehoa arvioitiin ADMIRE-CD-tutkimuksessa. Se oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmällinen, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Alofisel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta monimutkaisten perianaalifistelien hoidossa Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 212 potilasta, ja 205 potilaalle annettiin paikallisena pistoksena joko 120×10^6 solua darvadstroselia tai lumelääkettä asetelmalla 1:1. Potilailla oli monimutkaisia vuotavia perianaalifisteleitä ja riittämätön vaste vähintään yhteen seuraavista hoidoista:

antibiootit, immunosuppressiiviset lääkkeet tai TNF-estäjät. Tutkimuksessa sallittiin immunosuppressiivisten lääkkeiden (18 % potilaista) tai TNF-estäjien (33 %) tai molempien (28 %) samanaikainen käyttö vakaalla annoksella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty remissio tutkimushoidon jälkeisen viikon 24 kohdalla; yhdistettynä remissiona pidettiin sokkoutetulla, keskitetyllä magneetikuvauksella vahvistettua kaikkien hoidettujen fistelien kliinistä umpeutumista (ei vuotoa painettaessa varovasti sormella) ilman kertymää (> 2 cm). Keskeisinä toissijaisina päätetapahtumina pidettiin kliinistä remissiota (kaikkien hoidettujen fistelien kliininen umpeutuminen) ja vastetta (kliininen umpeutuminen koski vähintään 50 % kaikista hoidetuista fisteleistä) viikon 24 kohdalla. Lisäksi toteutettiin pitkän aikavälin seuranta viikkoon 52 asti.

	Alofisel-ryhmä (Alofisel + hoitokäytännön mukainen hoito*) N = 103	Verrokkiryhmä (lumelääke + hoitokäytännön mukainen hoito*) N = 102	P-arvo
Yhdistetty remissio viikon 24 kohdalla (% potilaista)	52	35	0,019
Yhdistetty remissio viikon 52 kohdalla (% potilaista)	56	38	0,009

*Näitä ovat absessin tyhjentäminen, seton-langan asettaminen/poistaminen, kaavinta, sisäisten aukkojen ompeleminen ja lääkehoidot.

Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset osoittavat, että viikon 24 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus -oli Alofisel-ryhmässä 55 % ja verrokkiryhmässä 42 % (p = 0,052), ja vastetta koskevat vastaavat luvut olivat 69 % ja 55 % (p = 0,039).

Viikon 52 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus- oli Alofisel-ryhmässä 59 % ja verrokkiryhmässä 41 % (p = 0,012), ja vastetta koskevat vastaavat luvut olivat 66 % ja 55 % (p = 0,114). Rajallinen määrä potilaita jatkoi viikkoon 104 asti; viikon 104 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli Alofisel-ryhmässä 56 % ja verrokkiryhmässä 40 %.

Alofisel-ryhmässä 2,9 %:lle (3/103) potilaista, jotka saavuttivat yhdistetyn remission viikon 24 kohdalla, kehittyi sen jälkeen viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli. Sitä vastoin 9,7 %:lle (10/103) potilaista, jotka eivät saavuttaneet yhdistettyä remissiota viikon 24 kohdalla, kehittyi sen jälkeen viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli.

Verrokkiryhmässä- 4,9 %:lle (5/102) potilaista, jotka saavuttivat yhdistetyn remission viikon 24 kohdalla, kehittyi viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli. Sitä vastoin 2,9 %:lle (3/102) potilaista, jotka eivät saavuttaneet yhdistettyä remissiota viikon 24 kohdalla, kehittyi viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Alofisel-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän anaalfistelien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Darvadstroselin luonteesta ja aiotusta kliinisestä käytöstä johtuen tavanomaiset farmakokineettiset tutkimukset (imeytyminen, jakautuminen, aineenvaihdunta ja eliminaatio) eivät sovellu.

Prekliinisissä malleissa toteutetuissa biodistributiotutkimuksissa tavoitteena oli arvioida eASC-solujen pysyvyyttä pistoskohdassa ja niiden mahdollista kulkeutumista muihin kudoksiin tai

elinjärjestelmiin. Kun ihmisen eASC-soluja ruiskutettiin kateenkorvattomien rottien perianaalialueelle ja peräsuolen sisään, soluja oli peräsuoleessa ja tyhjäsuoleessa pistoskohdassa vähintään 14 päivän ajan, eikä niitä havaittu 3 kuukauden kuluttua. eASC-soluja ei ollut yhdessäkään 3 tai 6 kuukauden kuluttua analysoiduista kudoksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Darvadstroselilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta arvioivia tutkimuksia, sillä prekliinistä biodistributiota koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä eri reittejä annosteltujen eASC-solujen kulkeutumisesta ja yhdistymisestä sukuelimiin.

Elimistön ulkopuolella (*ex vivo*) kasvatettujen solujen geneettinen vakaus on arvioitu *in vitro* ilman merkkejä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM) (sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja).

Ihmisen albumiini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

72 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä 15–25 °C:n lämpötilassa.

Pidä lääkevalmiste ulkopakkauksessa ja kuljetuslaatikon sisällä aina antohetkeen asti vaaditun lämpötilan ylläpitämiseksi. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Säilytä laatikko suojattuna lämmöltä ja suoralta valolta..

Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.

Ei saa säteilyttää eikä steriloida muulla tavoin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Tyyppin I lasia oleva injektiopullo. Kussakin injektiopullossa on 6 ml eASC-suspensiota, ja pullot on suljettu kumitulpalla ja repäisysinetillä. Injektiopullot ovat pahvilaatikossa.

Pakkauskoko: 4 injektiopulloa.

Yksi annos koostuu neljästä 6 ml:n injektiopullostasta (yhteensä 24 ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu ennen annostelua

Alofisel-valmistetta ei saa suodattaa tai annostella 22G:tä ohuemmalla neulalla (*ks. kohta 4.4*). Alofisel-valmiste on sekoitettava uudelleen juuri ennen annostelua naputtelemalla injektiopullon pohjaa varovasti, kunnes suspensio on tasarakenteinen, samalla välttäen kuplien muodostumista. Lisätiedot Alofisel-lääkkeen käytöstä, ks. kohta 4.2.

Lääkevalmistetta hävitettäessä noudatettavat varotoimet

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkea Alofisel-valmisteen kanssa yhteydessä ollutta materiaalia (kiinteä ja nestemäinen jäte) pitää käsitellä ja hävittää mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisistä peräisin olevan materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1261/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin- 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Alofisel-valmisteen saattamista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan luettuna viestintämedia, jakelumenettelyt ja ohjelman muut piirteet. Koulutusohjelman tarkoitus on tarjota tietoa valmisteen oikeasta annostelusta lääkitysvirheriskin minimoimiseksi ja lisätä tietoisuutta taudinaiheuttajien mahdollisesta siirtymisestä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käsittelevän ja annostelevan Alofisel-valmistetta, on tarjolla koulutuspaketti jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Alofisel-valmiste on myynnissä.

- **Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetussa koulutusmateriaalissa** on oltava:
 - valmisteyhteenveto
 - opas farmaseuteille, jossa on ohjeet Alofisel-valmisteen oikeaan vastaanottoon ja säilytykseen
 - video-opas kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat Alofisel-valmisteen valmisteluun ja annosteluun
 - opas kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jossa kuvataan antotapa
 - opas terveydenhuollon ammattilaisille, jossa on tietoa mikrobiaalisen tiedon mahdollisuudesta ja ohjeet toimenpiteistä positiivisen viljelmän tapauksessa.
- Näiden on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:
 - Tarpeelliset tiedot lääkitysvirheriskistä ja taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuudesta sekä yksityiskohtaiset tiedot niiden minimoimisesta, mukaan luettuna vastaanotto-, säilytys- ja annosteluohjeet (eli fistelin valmistelu, valmisteen valmistaminen ja pistäminen).
 - Lääkitysvirheiden käsittelyä ja tartuntavaarallisten aineiden lähettämistä koskevat ohjeet
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Alofiselin tehon seuraamiseksi myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tulokset, jotka on saatu vaiheen 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta Cx601-0303, jossa arvioitiin valmisteen Cx601 yhden annoksen käyttöä monimutkaisten perianaalisten fistelien hoitoon Crohnin taudia sairastavilla potilailla.	Lopullinen raportti Euroopan lääkevirastolle (EMA): vuoden 2024 1./2. vuosineljännes

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALOFISEL 5 x 10⁶ solua/ml, injektioneste, suspensio
darvadstroseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 x 10⁶ solua 6 ml:ssa suspensiota.
Lääkevalmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine (DMEM) ja ihmisen albumiini. Katso lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

Yksi annos koostuu neljästä 6 ml:n injektiopullosta (yhteensä 24 ml)

30 x 10⁶ solua / 6 ml

4 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä 15–25 °C:n lämpötilassa.

Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.

Pidä lääkevalmiste ulkopakkauksessa kuljetuslaatikon sisällä aina antohetkeen asti vaaditun lämpötilan ylläpitämiseksi. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Ei saa säteilyttää eikä steriloida muulla tavoin.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisperäisiä soluja. Käyttämätön lääkevalmiste ja jätemateriaali pitää hävittää ihmisistä peräisin olevan materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1261/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LASINEN INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALOFISEL 5 x 10⁶ solua/ml
darvadstroseli

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 x 10⁶ solua / 6 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Alofisel 5 x 10⁶ solua/ml, injektioneste, suspensio darvadstroseli

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lääke annetaan sinulle, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai kirurgin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny kirurgin tai lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alofisel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta
3. Miten Alofisel annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alofisel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Alofisel on ja mihin sitä käytetään

Alofisel-valmisteen vaikuttava aine on darvadstroseli, joka koostuu terveen aikuisen luovuttamista rasvakudoksesta saaduista ja sen jälkeen laboratorioissa kasvatetuista kantasoluista (ns. allogeenisistä kantasoluista). Aikuisen kantasolut ovat erityinen solutyyppejä, joita on aikuisen useissa kudoksissa ja joiden ensisijainen tehtävä on korjata kyseistä kudosta.

Alofisel on lääke, jota käytetään monimutkaisten perianaalifistelien hoidossa Crohnin taudista (suoliston tulehdusta aiheuttava sairaus) kärsivillä aikuisilla, kun taudin muut oireet ovat hallinnassa tai lieviä. Perianaalifistelit ovat epänormaaleja kanavia, jotka yhdistävät suolen loppuosan (peräsuolen ja peräaukon) peräaukkoa ympäröivään ihoon siten, että peräaukon lähialueella on yksi tai useampi aukko. Perianaalifisteleitä pidetään monimutkaisina, jos niissä on useita kanavia ja aukkoja, jos ne johtavat syväälle kehoon tai jos niihin liittyy muita komplikaatioita, kuten märän (märkäpesäkkeessä olevan eritteen) kertymistä. Perianaalifistelit voivat aiheuttaa kipua, ärsytystä ja märän erittymistä ihon aukkojen kautta.

Alofisel-valmistetta käytetään, kun fistelit eivät ole reagoineet riittävästi aiempaan hoitoon. Perianaalifistelien lähelle ruiskutettuna Alofisel hillitsee niiden tulehdusta ja lisää fistelien parantumisen todennäköisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Alofisel-valmistetta

- jos olet allerginen darvadstroselille, naudan seerumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai kirurgin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta.

Alofisel saattaa sisältää pieniä määriä joko gentamisiiniä tai bentsyylipenisilliiniä ja streptomysiiniä (antibiootteja). Tämä on otettava huomioon, jos olet allerginen näille antibiooteille, sillä näitä antibiootteja käytetään tämän lääkkeen valmistuksessa.

Alofisel on hoitoa elävillä soluilla, eikä valmistetta voida sen vuoksi steriloida. Valmiste tarkastetaan valmistuksen eri vaiheissa, jotta varmistutaan, ettei siinä ole infektiota. Koska viimeinen tarkastus tehdään juuri ennen kuin Alofisel lähetetään sairaalaan, sen tulosta ei tiedetä, kun valmiste annetaan sinulle. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että tuloksissa havaitaan infektio, hoitotiimiäsi tiedotetaan asiasta ja he kertovat sinulle, tarvitsetko laboratoriotutkimuksia tai hoitoa infektiin. Jos tunnet olosi toimenpiteen jälkeen sairaaksi tai sinulla on kuumetta, kerro asiasta mahdollisimman pian lääkärillesi.

Ennen Alofisel-valmisteen antoa fistelit valmistellaan hoitoa varten. Saatat tuntea kipua peräsuolella tai peräaukossa, tai kipua voi esiintyä fisteleiden valmistelun jälkeen.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirrettäväksi muille sen jälkeen kun olet saanut Alofisel-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Ei tiedetä, onko lääke turvallinen ja tehokas käytettäessä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä/kirurgilta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Alofisel-hoitoa ei suositella raskauden. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Alofisel-hoidon aikana.

Alofisel-valmisteen vaikutusta imettäviin naisiin ei tiedetä, ja valmiste voi vahingoittaa imetettävää lasta. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetatko imetyksen vai lopetatko Alofisel-valmisteen käytön ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Alofisel-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Alofisel ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

3. Miten Alofisel annetaan

Alofisel-valmisteen antaa sinulle aina terveydenhuollon ammattilainen.

Saatat tavata kirurgin alustavia toimenpiteitä varten 2–3 viikkoa ennen Alofisel-valmisteen antoa. Seuraavat tiedot koskevat päivää, jolloin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta.

Kirurgi ruiskuttaa Alofisel-valmisteen fistelikanavan kudokseen.

Suosittelun annos on 4 injektio-pulloa (á 6 ml, 120 x 10⁶ solua).

Ennen Alofisel-hoitoa sinulle annetaan puudutusainetta.

Puudutuksen (yleisanestesia tai alueellinen puudutus) jälkeen kirurgi:

- valmistelee fistelit 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella ja poistaa mahdollisen arpikudoksen
- ompelee fistelien sisäiset aukot umpeen
- ruiskuttaa Alofisel-valmisteen. Puolet annoksesta ruiskutetaan fistelien sisäisiä aukkoja ympäröivään kudokseen ja puolet annoksesta fistelien kudoseinämiin
- hieroo kevyesti 20–30 sekunnin ajan aluetta, jossa fisteli johtaa ihon pintaan lähellä peräaukkoasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai kirurgin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Alofisel-hoidon haittavaikutukset liittyvät fistelien valmisteluun. Yleensä nämä haittavaikutukset ovat melko lieviä ja häviävät fistelitoimenpidettä seuraavina päivinä. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä seitsemän päivän aikana toimenpiteen jälkeen.

Yleiset haittavaikutukset (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- anaaliabsessi (märkäpesäke)
- anaalifisteli
- peräsuolen tai peräaukon kipu
- toimenpiteestä aiheutuva kipu (kipu fistelin valmistelun jälkeen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai kirurgille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Alofisel-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä 15–25 °C:n lämpötilassa.

Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.

Säilytä lääke pahvikotelossa kuljetuslaatikon sisällä aina antohetkeen asti vaaditun lämpötilan ylläpitämiseksi. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Alofisel-valmistetta ei saa säteilyttää eikä steriloida muulla tavoin.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alofisel sisältää

- Vaikuttava aine on darvadstroseli, joka koostuu terveeseen aikuisen luovuttajan rasvakudoksesta saaduista kantasoluista. Kantasoluja on kasvatettu laboratorioissa, ja ne toimitetaan suspensiona, jonka pitoisuus on 5×10^6 solua/ml, 6 ml:n injektiopulloissa, joista kussakin on 30×10^6 solua.
- Solujen säilytykseen käytetään kahta apuainetta: toinen on nimeltään Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine, joka sisältää ravintoaineita soluille (aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja), ja toinen on ihmisen albumiini, joka on ihmisen kehossa oleva luonnollinen proteiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Alofisel on injektioneste, suspensio. Solut ovat mahdollisesti asettuneet kuljetuksen aikana sakaksi injektiopullojen pohjalle ja ne on sekoitettava uudelleen. Kun solut on sekoitettu uudelleen (naputtelemalla varovasti pulloa sormella), Alofisel on valkoinen tai kellertävä tasarakenteinen suspensio.

Alofisel toimitetaan yksittäiselle potilaalle. Yksi Alofisel-annos koostuu pahvilaatikkoon pakatuista neljästä lasisesta injektiopullosta, joista kussakin on 6 millilitraa Alofisel-valmistetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Soluihin perustuvassa hoidossa käytettävien lääkevalmisteiden jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden varmistamiseksi valmisteen nimi, eränumero ja hoidetun potilaan nimi pitää säilyttää 30 vuoden ajan sen jälkeen, kun valmisteen käyttöaika on umpeutunut.

Valmistelu ennen annostelua

Alofisel-valmistetta ei saa suodattaa tai annostella 22G:tä ohuemmalla neulalla. Alofisel-valmiste on sekoitettava uudelleen juuri ennen annostelua naputtelemalla injektiopullon pohjaa varovasti, kunnes suspensio on tasarakenteinen, samalla välttämällä kuplien muodostumista.

Annostelu

Fistelikanavat on valmistettava juuri ennen Alofisel-valmisteen annostelua seuraavasti:

- a) Poista seton-langat, jos sellaisia on asetettu.
- b) Paikanna sisäiset aukot. Aukkojen paikantamiseksi on suositeltavaa ruiskuttaa ulkoisiin aukkoihin 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta, kunnes se tulee ulos sisäisten aukkojen kautta. Fistelikanaviin ei saa ruiskuttaa mitään muuta ainetta, kuten vetyperoksidia, metyleenisineä, jodiliuoksia tai hypertonisia glukoosiliuoksia, sillä ne vaarantavat pistettävien solujen elinkyvyn (ks. kohta 4.4 ja 4.5).
- c) Kaavi kaikki fistelikanavat voimakkaasti metallisella kauhalla keskittyen erityisesti sisäisten aukkojen alueisiin.
- d) Ompele sisäiset aukot umpeen.

Kun fistelikanavat on valmistettu, Alofisel annostellaan seuraavien kahden kohdan mukaisesti:

1. Valmistaminen
 - a) Aloita varmistamalla Alofisel-valmisteen viimeinen käyttöaika: käyttöpäivämäärä vielä kerran, jonka jälkeen voit poistaa injektiopullot ulkopakkauksestaan
 - b) Sekoita solut uudelleen naputtelemalla injektiopullon pohjaa varovasti, kunnes suspensio on tasarakenteinen, ja vältä kuplien muodostumista. Injektiopullot on käytettävä heti uudelleensekoittamisen jälkeen, jotta solut eivät saostu uudelleen.
 - c) Poista injektiopullon suojuksen, käännä varovasti injektiopullon ylösalaisin ja vedä injektiopullon koko sisältö varovasti ruiskuun tavanomaisella neulalla, joka ei saa olla ohuempi kuin 22G (ks. kohta 4.4).
 - d) Vaihda neula pidempään neulaan, joka ei myöskään saa olla ohuempi kuin 22G, jotta se ylittää haluttuun pistokohtaan. Tähän vaaditaan esim. selkäydinpuudutukseen käytettävä neula, jonka pituus on noin 90 mm.
 - e) Toista kohdat (b), (c) ja (d) vuorotellen kunkin injektiopullon kohdalla, kun edellisen injektiopullon solut on pistetty.
2. Pistäminen
Kaksi injektiopulloa käytetään sisäisiin aukkoihin ja toiset kaksi injektiopulloa pistoksiin fistelikanavien seinämiin (ulkoisten aukkojen kautta). Kun olet pistänyt neulan päälle suunniteltuun pistokohtaan, vedä kullakin pistokerralla ruiskua vähän takaisin varmistaaksesi, että pistä verisuoneen.
 - a) Pistäminen fistelikanavien sisäisten aukkojen alueelle: työnnä neula peräaukkoon ja toimi seuraavasti:
 - Jos sisäisiä aukkoja on yksi, ruiskuta kummankin injektiopullon sisältö (yksi kerrallaan) pieninä annoksina sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen.
 - Jos sisäisiä aukkoja on kaksi, ruiskuta kahdesta injektiopullosta ensimmäisen sisältö pieninä annoksina toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen. Ruiskuta sitten toisen injektiopullon sisältö pienissä annoksissa toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen.
 - b) Pistäminen fistelikanavan seinämiin: työnnä neula ulkoiseen aukkoon, ja fistelin ontelossa:

- Jos ulkoisia aukkoja on yksi, pistä jäljellä olevien kahden injektiopullon sisältö erikseen kudoseinämään fistelikanavien suuntaisesti tehden solususpensiosta pieniä annoksia.
- Jos ulkoisia aukkoja on kaksi tai kolme, ruiskuta jäljellä olevien kahden injektiopullon sisällöstä yhtä suuri osa kuhunkin kanavaan.
Fistelikanavien seinämiin pistettäessä on huomioitava aiemmat tiedot fistelikanavien anatomiasta ja topologiasta, jotka on määritetty fisteliä karakterisoitaessa. Solujen ulosvuotamisen välttämiseksi varmista, ettet ruiskuta niitä fistelikanavan onteloon.

Hiero ulkoisia aukkoja ympäröivää aluetta kevyesti 20–30 sekunnin ajan ja peitä ulkoiset aukot steriilillä siteellä.

Lääkevalmistetta hävitettäessä noudatettavat varotoimet

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkea Alofisel-valmisteen kanssa yhteydessä ollutta materiaalia (kiinteä ja nestemäinen jäte) pitää käsitellä ja hävittää mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisistä peräisin olevan materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.