

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Alofisel 5 milijuna stanica/ml suspenzija za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Darvadstrocel su ekspanzirane ljudske alogene mezenhimalne matične stanice odraslih ljudi ekstrahirane iz adipoznog tkiva (ekspanzirane adipozne matične stanice - eASC).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka bočica sadrži suspenziju 30 milijuna stanica (eASC) u 6 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 5 milijuna stanica/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Suspenzija stanica možda se slegnula na dnu bočice i formirala talog. Nakon nježne resuspenzije, lijek je bijela do žućkasta homogena suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alofisel je indiciran za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u odraslih bolesnika s neaktivnom ili blago aktivnom luminalnom Crohnovom bolešću, kad fistule nisu adekvatno reagirale na barem jednu konvencionalnu ili biološku terapiju. Alofisel se može primijeniti samo nakon kondicioniranja fistula (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Alofisel smije primjenjivati samo liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Alofisel indiciran.

Doziranje

Jedna doza lijeka Alofisel sadrži 120 milijuna stanica koje dolaze u 4 bočice. Svaka bočica sadrži 30 milijuna stanica u 6 ml suspenzije. Puni sadržaj 4 bočice mora se primijeniti za liječenje do dva unutarnja otvora i do tri vanjska otvora. To znači da je s dozom od 120 milijuna stanica moguće liječiti do tri fistularna kanala s otvorima u perianalnom području.

Djelotvornost ili sigurnost ponovljene primjene Alofisela nisu ustanovljene.

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o primjeni darvadstrocela u starijoj populaciji su ograničeni, međutim, s obzirom na staničnu prirodu darvadstrocela i lokalni put primjene, ne očekuje se da će se profil koristi i rizika darvadstrocela kod starijih bolesnika razlikovati od onog uočenog kod bolesnika koji nisu starije dobi. Stoga nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

Oštećenje jetre ili bubrega

Podaci o primjeni darvadstrocela kod bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega nisu dostupni, međutim, s obzirom na staničnu prirodu darvadstrocela i lokalni put primjene, ne očekuje se da će se profil koristi i rizika darvadstrocela kod osoba s oštećenjem jetre ili bubrega razlikovati od onog uočenog kod bolesnika koji nemaju oštećenje jetre ili bubrega. Stoga nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost darvadstrocela u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za injekciju u tkivo fistularnog kanala u kirurškom okruženju pod anestezijom (općom ili regionalnom (vidjeti dio 4.4)) kao što je opisano u nastavku.

U skladu sa standardima za zbrinjavanje kompleksnih perianalnih fistula, potrebna je karakterizacija fistula bolesnika prije početka liječenja. Preporučuje se barem 2 do 3 tjedna prije planirane primjene provesti pripremni eksplorativni zahvat (u anesteziji) i utvrditi anatomiju fistula (broj postojećih fistula i otvora), topografiju (raširenost i odnos sa sfinkterima i ostalim zdjeličnim mišićima), potencijalno povezane komplikacije (primjerice apsces) te je li lokalna mukozna bolest blaga ili neaktivna. Preporučuje se metalnom kiretom snažno kiretirati sve fistularne kanala, a posebice područja unutarnjeg otvora. U slučaju apscesa, potrebni su incizija i drenaža i ako je potrebno, treba staviti seton, u skladu s rutinskim kirurškim postupcima. Prije zakazivanja termina primjene lijeka Alofisel kirurg mora osigurati da nema apscesa.

Naposredno prije primjene Alofisela, fistularne kanale potrebno je kondicionirati kao slijedi:

- a) Ako su postavljeni setoni, treba ih ukloniti.
- b) Identificirajte lokacije unutarnjih otvora. Za to se preporučuje injicirati otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) kroz vanjske otvore dok ne izađe kroz unutarnje otvore. Injiciranje bilo kakve druge tvari kroz fistularne kanale kao što je vodikov peroksid, metilensko modrilo, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze nije dozvoljeno, jer ti agensi kompromitiraju vijabilnost stanica koje će se injicirati (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5).
- c) Metalnom kiretom napravite snažnu kiretažu svih fistularnih kanala, s posebnim naglaskom na zone unutarnjih otvora.
- d) Šavima zatvorite unutarnje otvore.

Nakon kondicioniranja fistularnih kanala, Alofisel treba primijeniti prema sljedeća dva koraka:

1. Priprema
 - a) Rok valjanosti: morate potvrditi datum valjanosti lijeka Alofisel; bočice se tada vade iz vanjskog pakiranja.
 - b) Resuspendirajte stanice laganim kuckanjem po dnu bočice dok ne postignete homogenu suspenziju, ali izbjegavajte stvaranje mjehurića. Svaka bočica mora se upotrijebiti odmah nakon resuspenzije kako bi se spriječila ponovna sedimentacija stanica.
 - c) Uklonite čep bočice, nježno okrenite bočicu naopako i lagano uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku konvencionalnom iglom, ne tanjom od 22G (vidjeti dio 4.4).
 - d) Zamijenite iglu duljom iglom, također ne tanjom od 22G, kako bi dosegli mjesta u koja namjeravate injicirati. Na primjer, potrebna je igla za spinalnu anesteziju duljine oko 90 mm.

- e) Ponovite korake (b), (c) i (d) za svaku bočicu nakon što su injicirane stanice iz prethodne bočice.
2. Injekcija
- Dvije bočice moraju se iskoristiti za unutarnje otvore, a preostale dvije za injekcije uzduž stijenki fistularnih kanala (kroz vanjske otvore). Nakon uvođenja vrha igle u svako namjeravano mjesto primjene, lagano aspirirajte kako bi izbjegli intravaskularnu primjenu.
- a) Injiciranje oko unutarnjih otvora fistularnih kanala: uvedite iglu kroz anus i postupite kako slijedi:
- Ako postoji samo jedan unutarnji otvor, injicirajte sadržaj obje bočice (jednu za drugom) u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor.
 - Ako postoje dva unutarnja otvora, injicirajte sadržaj prve od dvije bočice u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor. Zatim injicirajte sadržaj druge bočice u malim depozitima u tkivo oko drugog unutarnjeg otvora.
- b) Injiciranje duž stijenki fistularnih kanala: uvedite iglu kroz vanjske otvore, te iz lumena fistula:
- Ako postoji samo jedan vanjski otvor, injicirajte odvojeno sadržaj svake od dvije preostale bočice površinski u stijenke tkiva duž fistularnih kanala i napravite male depozite suspenzije stanica.
 - Ako postoje dva ili tri vanjska otvora, injicirajte sadržaj preostale dvije bočice jednako između povezanih kanala.
- Postupak injiciranja duž stijenki fistularnih kanala treba provesti temeljem prethodnog poznavanja anatomije i topologije fistularnih kanala, kako je definirano prilikom karakterizacije fistula. Osigurajte da stanice ne injicirate u lumen fistularnih kanala kako bi izbjegli curenje stanica.
- Nježno masirajte područja oko vanjskih otvora 20-30 sekundi i pokrijte vanjske otvore sterilnim zavojem.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ovaj lijek, goveđi serum ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Alofisel može sadržavati tragove gentamicina ili benzilpenicilina i streptomicina. To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na ovu skupinu antibiotika.

Radi nepoznatog utjecaja lokalnih anestetika na injicirane stanice, lokalna anestezija se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Injiciranje bilo koje druge tvari osim otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) (npr. vodikovog peroksida, metilenskog modrila, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.5) kroz fistularne kanale nije dozvoljena prije, za vrijeme ili poslije injiciranja Alofisela jer to može kompromitirati vijabilnost stanica i stoga može utjecati na učinkovitost liječenja.

Alofisel je indiciran samo za injiciranje u tkivo fistularnog kanala kao što je opisano u dijelu 4.2.

Alofisel se ne smije davati kroz iglu tanju od 22G. Tanja igla može uzrokovati oštećenje stanica prilikom injiciranja i može kompromitirati vijabilnost stanica i stoga utjecati na djelotvornost liječenja. Budući da je Alofisel terapija živim matičnim stanicama, ne može se sterilizirati, i stoga može sadržavati potencijalno inficiran biološki materijal iako se smatra da je rizik nizak i kontroliran u proizvodnji. Bolesnike je potrebno pratiti za moguće znakove infekcije nakon primjene.

Reakcije na kondicioniranje

Kondicioniranje fistula povezano je s proktalgijom i boli uzrokovanom postupkom (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

In vitro ispitivanja interakcija pokazala su da klinički relevantne koncentracije konvencionalnih terapija za Crohnovu bolest (infliksimab, metotreksat i azatioprin) ne utječu na vijabilnost stanica i imunomodulatornu funkciju Alofisele.

Injiciranje bilo koje druge tvari osim otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) (npr. vodikovog peroksida, metilenskog modrila, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4) kroz fistularne kanale i primjena lokalne anestezije se ne preporučuju jer njihov utjecaj na injicirane stanice nije poznat (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni darvadstrocela kod trudnih žena.

Ispitivanja na životinjama nisu dostupna u vezi s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti darvadstrocel tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Kao mjera predostrožnosti, darvadstrocel se ne preporučuje za primjenu tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Darvadstrocel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka su analni apsces (Alofisel: 19,4% bolesnika; kontrolna skupina: 13,7% bolesnika), proktalgija (Alofisel: 14,6% bolesnika; kontrolna skupina: 11,8% bolesnika) i analna fistula (Alofisel: 10,7% bolesnika; kontrolna skupina: 7,8% bolesnika).

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvima iz kliničkih ispitivanja i prikazan je prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost nuspojava definirana je primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Često	Analni apsces
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proktalgija*
	Često	Analna fistula
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Bol uzrokovana postupkom*

*Reakcije na kondicioniranje javljaju se do sedam dana nakon čišćenja fistule za primjenu liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Analni apsces

Do 52. tjedna, 20 (19,4%), odnosno 14 (13,7%) bolesnika razvilo je 21, odnosno 19 analnih apscesa kao nuspojavu u Alofisel skupini, odnosno u kontrolnoj skupini, od čega je 4 odnosno 5 nuspojava (3,9% bolesnika o obje skupine) bilo jakog intenziteta. Do 104. tjedna, 15 (14,6%), odnosno 8 (7,8%) bolesnika razvilo je 15, odnosno 9 događaja ozbiljnih nuspojava analnog apscesa u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini.

Proktalgija

Do 52. tjedna, 15 (14,6%), odnosno 12 (11,8%) bolesnika razvilo je 20, odnosno 17 nuspojava proktalgije u Alofisel skupini i kontrolnoj skupini, a nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan ni u jednoj skupini do 104. tjedna. U Alofisel skupini nijedan bolesnik nije razvio proktalgiju jakog intenziteta, dok je 3,9% bolesnika razvilo 4 događaja u kontrolnoj skupini.

Analna fistula

Do 52. tjedna, 11 (10,7%), odnosno 8 (7,8%) bolesnika razvilo je 12, odnosno 8 nuspojava analnih fistula Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini, ali nijedna nije bila jakog intenziteta. Do 104. tjedna, 5 (4,9%), odnosno jedan (< 1,0%) bolesnik razvili su 5, odnosno 1 nuspojavu analne fistule u Alofisel, odnosno kontrolnoj skupini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen ni jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: {nije još dodijeljena}, ATK oznaka: {nije još dodijeljena}.

Mehanizam djelovanja

Darvadstrocel sadrži ekspanzirane adipozne matične stanice (eASC), koje pokazuju imunomodulatorno i protuupalno djelovanje na mjestima upale.

Analne fistule obično su fisure koje ulaze u intestinalni lumen i perianalnu površinu kože i karakterizira ih lokalna upala koje se pogoršava bakterijskom infekcijom i fekalnom kontaminacijom. Na upaljenom području infiltriraju se aktivirani limfociti i lokalno se otpuštaju upalni citokini.

Upalni citokini, naročito IFN- γ otpušten iz aktiviranih imunoloških stanica (tj. limfocita), aktiviraju eASC. Jednom aktivirane, eASC slabe proliferaciju aktiviranih limfocita i smanjuju otpuštanje pro-upalnih citokina. Ova imunoregulirajuća aktivnost smanjuje upalu, što omogućuje ozdravljenje tkiva oko fistularnog kanala.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju ADMIRE-CD, u 63/103 bolesnika liječenih eASC-om ispitano je prisustvo donor specifičnih antitijela (engl. *donor-specific antibodies*, DSA) na početku liječenja i u 12. tjednu. U 12. tjednu rezultati su u 23/63 (36%) ispitanika pokazali nastanak DSA. Među bolesnicima sa DSA u 12. tjednu, kod 7/23 (30%) DSA je nestao do 52. tjedna. Izostanak *de novo* stvaranja DSA uočen je između 12. tjedna i 52. tjedna. U ispitanoj podgrupi nije postojala povezanost između DSA statusa i sigurnosti i djelotvornosti do 52. tjedna.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost Alofisele procijenjena je u ispitivanju ADMIRE-CD. To je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u paralelnim skupinama radi procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka Alofisel za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću.

Ukupno je randomizirano 212 bolesnika, a 205 bolesnika primilo je lokalnu injekciju ili Alofisele sa 120 milijuna stanica ili placebo u omjeru 1:1. Bolesnici su morali imati drenirajuće kompleksne perianalne fistule s neodgovarajućim odgovorom na najmanje jedno o sljedećih liječenja: antibiotici, imunosupresivi ili anti-TNF. Istodobna primjena stabilnih doza imunosupresiva (18% bolesnika) ili anti-TNF terapije (33%) ili oboje (28%) bila je dopuštena u ispitivanju.

Primarna mjera ishoda bila je kombinirana remisija u 24. tjednu nakon ispitivanog liječenja, koja je definirana kao kliničko zatvaranje svih liječenih fistula (odsustvo drenažnog sadržaja usprkos blagom pritisku prstom) i odsustvo nakupljanja sadržaja (> 2 cm) što je potvrdio zaslijepljeni središnji centar za MR. Ključne sekundarne mjere ishoda definirane su kao klinička remisija (kliničko zatvaranje svih liječenih fistula) i odgovor (kliničko zatvaranje barem 50% svih liječenih fistula) u 24. tjednu.

Dodatno je provedeno dugoročno praćenje do 52. tjedna.

	Alofisel skupina (Alofisel + standardna skrb*) N = 103	Kontrolna skupina (Placebo + standardna skrb*) N = 102	P vrijednost
Kombinirana remisija u 24. tjednu (% bolesnika)	52	35	0,019
Kombinirana remisija u 52. tjednu (% bolesnika)	56	38	0,009

* Uključujući drenažu apscesa, postavljanje/uklanjanje setona, kiretažu, šivanje unutarnjih otvora i medikamentozno liječenje

Rezultati ključnih sekundarnih mjera ishoda pokazuju da je udio bolesnika s kliničkom remisijom u 24. tjednu bio 55% u Alofisel skupini i 42% u kontrolnoj skupini ($p = 0,052$) a odgovarajući postoci za odgovor bili su 69% i 55% ($p = 0,039$).

Udio bolesnika s kliničkom remisijom u 52. tjednu bio je 59% u Alofisel skupini i 41% u kontrolnoj skupini ($p = 0,012$), a odgovarajući postoci za odgovor bili su 66% i 55% ($p = 0,114$). Kod ograničenog broja bolesnika praćenih do 104. tjedna, klinička remisija u 104. tjednu iznosila je 56% u Alofisel skupini i 40% u kontrolnoj skupini.

U Alofisel skupini, 2,9% (3/103) bolesnika imalo je kombiniranu remisiju u 24. tjednu i naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna, dok je 9,7% (10/103) bolesnika bez kombinirane remisije u 24. tjednu naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna.

U kontrolnoj skupini, 4,9% (5/102) bolesnika koji su imali kombiniranu remisiju u 24. tjednu razvili su analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna, dok je 2,9% (3/102) bolesnika bez kombinirane remisije u 24. tjednu naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Alofisel u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju analne fistule (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lijek je namijenjen za lokalnu injekciju.

Priroda i namjeravana klinička primjena darvadstrocela je takva da konvencionalna ispitivanja farmakokinetike (apsorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija) nisu primjenjiva.

Provedena su ispitivanja biodistribucije u pretkliničkim modelima s ciljem procjene postojanosti eASC-a na mjestu primjene i njihove potencijalne migracije u druga tkiva ili organske sustave. Nakon perianalne i intrarektalne injekcije ljudskih eASC-a u atimične štakore, stanice su bile prisutne u rektumu i jejunumu na mjestu primjene injekcije najmanje 14 dana, a nisu se mogle otkriti nakon 3 mjeseca. eASC nisu bile prisutne ni u jednom tkivu analiziranom nakon 3 mjeseca ili 6 mjeseci.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Studije reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu se provodile s darvadstrocelom zato što su ispitivanja pretkliničke biodistribucije ukazala na nepostojanje migracije i integracije eASC-a u reproduktivne organe nakon primjene eASC-a različitim putevima.

Utjecaj *ex vivo* ekspanzije na genetsku stabilnost stanica procijenjen je *in vitro* bez ikakve naznake karcinogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dulbeccov modificirani Eagleov medij (DMEM) (sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate).

Ljudski albumin.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

72 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C.

Čuvati lijek u vanjskom pakiranju i unutar originalnog spremnika u kojem je isporučen cijelo vrijeme sve do njegove primjene, kako bi se održala željena temperatura.

Čuvati spremnik dalje od izvora topline i direktne svjetlosti i ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ne zračiti niti bilo kako sterilizirati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Alofisel je dostupan kao doza za jedno liječenje u 4 staklene bočice tipa I. Svaka bočica sadrži 6 ml suspenzije eASC-a i zatvorena je gumenim čepom i *flip-off* zatvaračem. Bočice su pakirane u kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Alofisel se ne smije filtrirati, niti primijeniti kroz iglu tanju od 22G (vidjeti dio 4.4). Neposredno prije primjene Alofisel se mora resuspendirati nježnim kuckanjem po dnu bočice do postizanja homogene suspenzije, uz izbjegavanje stvaranja mjehurića. Za dalje informacije o primjeni lijeka Alofisel vidjeti dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1261/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Alofisel u promet u bilo kojoj državi članici EU, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa, s nadležnim nacionalnim tijelima. Svrha edukacijskog programa je pružanje informacija o tome kako pravilno primijeniti lijek u svrhu smanjenja rizika od medikacijskih pogrešaka i porast svijesti o potencijalnom prijenosu infektivnih čimbenika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj zemlji članici EU gdje se Alofisel nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje rukovanje i primjena lijeka Alofisel dobiju edukacijski paket za zdravstvene radnike.

- **Edukacijski materijal za zdravstvene radnike** mora sadržavati:
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
 - Vodič za ljekarnike s uputama o odgovarajućem prihvatu isporuke i pohrani Alofisela.
 - Video vodič za kirurge i ostale zdravstvene radnike uključene u pripremu i primjenu Alofisela.
 - Vodič za kirurge i ostale zdravstvene radnike koji opisuje način primjene.
 - Vodič za zdravstvene radnike s informacijama o mogućnosti mikrobiološke kontaminacije i savjetima o koracima koje treba slijediti u slučaju nalaza pozitivne kulture.
- Oni sadrže sljedeće ključne elemente:
 - Relevantne podatke o riziku od medikacijskih pogrešaka i potencijalu za prijenos infektivnih čimbenika te pojedinosti o tome kako ih minimizirati, uključujući prihvata isporuke, pohranu i upute za primjenu (tj. kondicioniranje fistule, pripremu i injiciranje).
 - Upute o tome kako rješavati medikacijske pogreške i prijenos infektivnih čimbenika.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu praćenja djelotvornosti lijeka Alofisel, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora podnijeti rezultate randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III Cx601-0303 u kojem se ispitala jedna primjena Cx601 za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću.	Konačni izvještaj za EMA-u: 2./3. kvartal 2022.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ALOFISEL 5 milijuna stanica/ml suspenzija za injekciju
darvadstrocel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla. Svaka bočica sadrži 6 ml suspenzije 30 milijuna darvadstrocela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: Dulbeccov modificirani Eagleov medij (DMEM) i ljudski albumin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

1 doza sadrži 4 bočice od 6 ml (ukupno 24 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Injekcija

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {XX.XXX.XXXX. u XX:XX CET}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati lijek u vanjskom pakiranju.

Ne zračiti niti bilo kako sterilizirati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1261/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
STAKLENA BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ALOFISEL 5 milijuna stanica/ml suspenzija za injekciju
darvadstrocel
Injekcija

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP {XX.XXX.XXXX. u XX:XX CET}

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 ml
30 milijuna stanica

6. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Alofisel 5 milijuna stanica/ml, suspenzija za injekciju darvadstrocel

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili kirurgu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga ili liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Alofisel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Alofisel
3. Kako se primjenjuje Alofisel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alofisel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Alofisel i za što se koristi

Alofisel je lijek koji se upotrebljava za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću (bolest koja uzrokuje upalu crijeva), kad su ostali simptomi bolesti pod kontrolom ili su blagog intenziteta. Perianalne fistule su abnormalni kanali koji spajaju dijelove donjeg crijeva (rektum i anus) i kožu pored anusa, tako da se pojavljuje jedan ili više otvora pored anusa. Perianalne fistule opisane su kao kompleksne ako imaju višestruke kanale i otvore, ako prodiru duboko u vaše tijelo ili ako su povezane s ostalim komplikacijama kao što je nakupljanje gnoja (inficirana tekućina koja se još naziva i apsces). Perianalne fistule uzrokuju bol, nadraženost i ispuštanje gnoja kroz otvore na koži.

Alofisel se koristi kad fistule nisu dovoljno dobro odgovorile na prethodno liječenje. Kad se injicira pored perianalnih fistula, Alofisel smanjuje upalu fistula i povećava vjerojatnost izliječenja fistula.

Alofisel će se primijeniti nakon odgovarajuće pripreme fistule, vidjeti dio 3.

Djelatni sastojak Alofisela je darvadstrocel koji se sastoji od matičnih stanica uzetih iz masnog tkiva zdravog odraslog donora (tzv. alogene matične stanice), koje se zatim uzgajaju u laboratoriju. Matične stanice odraslih osoba posebna su vrsta stanica koje se nalaze u mnogim tkivima odraslih osoba, čija je primarna uloga popravak tkiva u kojem se nalaze.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Alofisel

Ne smijete primiti Alofisel

- ako ste alergični na Alofisel, goveđi serum ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili kirurgu prije nego primite Alofisel.

Alofisel može sadržavati tragove gentamicina ili benzilpenicilina i streptomicina (antibiotici). To treba uzeti u obzir ako ste alergični na te antibiotike, jer se ti antibiotici koriste u postupku proizvodnje ovog lijeka.

Alofisel je terapija živim stanicama i stoga se gotovi lijek ne može sterilizirati. Lijek se provjerava u različitim fazama tijekom proizvodnje kako bi se osiguralo da ne postoji infekcija. Budući da se konačna provjera vrši netom prije nego što se Alofisel šalje u bolnicu, rezultati ove zadnje provjere nisu poznati u trenutku primjene. U malo vjerojatnom slučaju da rezultati otkriju infekciju, tim koji Vas liječi bit će o tome obaviješten i reći će Vam ako su potrebne bilo kakve laboratorijske pretrage u liječenju radi infekcije. Ako se nakon provođenja postupka osjećate bolesno ili imate povišenu temperaturu, molimo obavijestite svog liječnika što prije možete.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima (ispod 18 godina) jer su potencijalne koristi i rizici nepoznati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku/kirurgu za savjet prije nego primite ovaj lijek. Liječenje Alofiselom se ne preporučuje u trudnoći ili tijekom dojenja. Žene u reproduktivnoj dobi moraju uzimati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja Alofiselom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Alofisel utjecati na upravljanje vozilima ili strojevima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

3. Kako se primjenjuje Alofisel

Uvodni posjet kirurgu treba se obaviti 2 do 3 tjedna prije primjene lijeka Alofisel. Sljedeće informacije odnose se na sam dan primjene lijeka Alofisel.

Alofisel injicira kirurg u tkivo fistularnog kanala.

Preporučena doza je 120 milijuna stanica.

Prije liječenja Alofiselom, dobit ćete anestetik.

Nakon što ste anestetizirani (opća ili regionalna anestezija), vaš kirurg će:

- očistiti fistule fiziološkom otopinom i ukloniti tkivo s ožiljcima,
- zašiti unutarnje otvore fistula,
- injicirati Alofisel. Pola doze injicirat će se u tkivo oko unutarnjih otvora fistula, a druga polovica doze u stijenke tkiva duž fistula.
- masirati nježno 20 do 30 sekundi područje gdje se nalaze otvori fistula na koži u blizini anusa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili kirurgu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave liječenja Alofiselom povezane su s postupkom čišćenja vaših fistula. Općenito, ove su nuspojave prilično blage i nestat će nekoliko dana nakon završetka postupka na fistuli.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- analni apsces
- analna fistula
- proktalgija (bol u rektumu ili anusu).
- bol uzrokovana postupkom (bol nakon čišćenja fistule)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili kirurga. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Alofisel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C ili ispod 15 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvajte lijek unutar kartonske kutije.

Alofisel se ne smije zračiti niti bilo kako sterilizirati.

Budući da će se ovaj lijek primijeniti tijekom operacije, bolničko osoblje odgovorno je za pravilno čuvanje lijeka prije i poslije primjene, kao i za pravilno odlaganje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Alofisel sadrži

- Djelatni sastojak Alofisela je darvadstrocel koji sadrži ljudske matične stanice uzete iz masnog tkiva zdravog odraslog donora koje se zatim uzgajaju (ekspandiraju) u laboratoriju i dostupne su u koncentraciji od 5 milijuna stanica po mililitru u bočicama od kojih svaka sadrži 6 mililitara, tj. 30 milijuna stanica po bočici.
- Postoje dvije pomoćne tvari koje se koriste za čuvanje stanica: jedna je tekućina zvana Dulbeccov modificirani Eagleov medij koja sadrži hranjive tvari za stanice (aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate), a druga je ljudski albumin, prirodni protein koji se nalazi u ljudskom tijelu.

Kako Alofisel izgleda i sadržaj pakiranja

Alofisel je suspenzija za injekciju. Tijekom isporuke, stanice su se možda slegnule na dnu bočice formirajući talog i treba ih resuspendirati. Nakon što se stanice resuspendiraju (blagim kucanjem prstima), Alofisel postaje bijela do žućkasta homogena suspenzija.

Alofisel se isporučuje posebno za svakog pojedinog bolesnika. Pojedinačna doza Alofisela sadrži 4 staklene bočice, od kojih svaka sadrži 6 mililitara Alofisela, koje su pakirane u kartonske kutije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <MM/GGGG>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.