

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alofisel 5×10^6 sejt/ml szuszpenziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az Alofisel (darvadstrocel) expandált humán allogén mesenchymalis felnőtt őssejtekből áll, amit zsírszövetből vonnak ki (expandált adipocyta őssejtek - eASC).

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

30×10^6 sejtet (eASC) tartalmaz 6 ml szuszpenzióban egy injekciós üveg, ami 5×10^6 sejt/ml koncentrációnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció (injekció)

A sejtek leülepedhetnek az injekciós üveg aljára, és üledéket hozhatnak létre. Az enyhe reszuszpendálás után a termék egy fehér-sárgás homogén szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Alofisel a komplex perianalis fistulák kezelésére javallott, inaktív/kismértékben aktív intraluminális Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, ha a fistulák nem reagáltak megfelelően legalább egy konvencionális vagy biológiai terápiára. Az Alofisel csak a fistula előkészítése után alkalmazható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Alofisel beadását csak olyan szakorvos végezheti, aki tapasztalt azon betegségek diagnosztizálásában és kezelésében, amelyek esetében az Alofisel javallott.

Adagolás

A darvadstrocel egyszeri dózisa 120×10^6 sejtet tartalmaz, amelyek 4 injekciós üvegbe vannak kiszerve. Mindegyik injekciós üveg 30×10^6 sejtet tartalmaz 6 ml szuszpenzióban. A 4 injekciós üveg teljes tartalmát alkalmazni kell legfeljebb két belső nyílás és legfeljebb három külső nyílás kezelésére. Ez azt jelenti, hogy a 120×10^6 sejtet tartalmazó dózissal legfeljebb három, a perianalis területre nyíló sipolyjárat kezelését lehet elvégezni.

Az Alofisel ismételt adagolásának hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A darvadstrocel idős populációban való felhasználásáról korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre, azonban a darvadstrocel sejt alapú természete és helyi alkalmazási módja miatt várhatóan a darvadstrocel előny/kockázat profilja idős betegeknél nem lesz eltérő a nem idős betegeknél megfigyelttől. Ennek megfelelően nincs szükség dózismódosításra idős betegeknél.

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre a darvadstrocel májkárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazására vonatkozó adatok. Azonban a darvadstrocel sejt alapú természete és helyi alkalmazási módja miatt várhatóan a darvadstrocel előny/-kockázat-profilja máj-károsodásban szenvedő betegeknél nem lesz eltérő a máj-károsodásban nem szenvedő betegeknél megfigyeltektől. Ezért a máj-károsodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Vesekárosodás

Nem állnak rendelkezésre a darvadstrocel vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazására vonatkozó adatok. Azonban a darvadstrocel sejt alapú természetéből és helyi alkalmazási módja miatt várhatóan a darvadstrocel előny/kockázat-profilja vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem lesz eltérő a vesekárosodásban nem szenvedő betegeknél megfigyeltektől. Ezért a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

A darvadstrocel biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekeknél és serdülőknél még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A fistulajarat szöveteibe műtéti körülmények között, anaesthesia mellett (általános vagy regionalis (lásd 4.4 pont)) való injektálásra az alábbi leírásnak megfelelően.

A komplex perianalis fistulák szokásos kezelésének megfelelően a kezelés előtt a beteg fistuláinak felmérése szükséges. Legalább 2-3 héttel a beadási nap előtt ajánlott előkészítő sebészeti beavatkozás végzése (anesztéziában), amely magába foglalja a fistula anatómia feltérképezését (meglévő fistulák és nyílások száma), topográfiát (kiterjedés és kapcsolat a sphincterekkel és más kismedencei izmokkal), lehetséges társult szövődményeinek (mint pl. tályogok) ismeretét, illetve hogy a helyi nyálkahártyabetegség enyhe vagy inaktív. Minden fistulatraktus erőteljes küretje ajánlott, különös hangsúlyt fektetve a belső nyílásokra, fémes küret használatával. Tályog esetén incisiót kell végezni, és azokat ki kell üríteni, valamint fonal draint (seton) kell behelyezni, ha szükséges, a szokásos sebészeti eljárásnak megfelelően. A darvadstrocel adagolásának ütemezése előtt a sebésznek meg kell bizonyosodnia arról, hogy nincsenek tályogok.

Közvetlenül az Alofisel alkalmazása előtt a fistulajaratot az alábbiak szerint elő kell készíteni:

- a) Ha draineek vannak behelyezve, azokat el kell távolítani.
- b) A belső nyílások helyének azonosítása. Ennek érdekében 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldat befecskendezése ajánlott a külső nyílásokon keresztül mindaddig, amíg az oldat meg nem jelenik a belső nyílásokban. Bármilyen más anyag, például hidrogén-peroxid-, metilénkék-, jóddoldat vagy hipertóniás glukóz-oldat befecskendezése a fistulajaratokba tilos, mivel ezek a szerek károsítják a befecskendezni kívánt sejtek életképességét (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- c) Egy fém Volkmann-kanállal erőteljesen ki kell kaparni az összes fistulajaratot, különösen a belső nyílások területén.
- d) A belső nyílásokat varrattal kell lezárni.

A fistulajáratok előkészítése után az Alofisel alkalmazását az alábbi két lépésben kell elvégezni:

1. Előkészítés
 - a) Bizonyosságot kell nyerni az Alofisel lejárati idejéről. Ezután az injekciós üvegeket ki kell venni a külső csomagolásból.
 - b) Az injekciós üvegek aljának finom ütögetésével reszuszpendálja a sejteket, amíg homogén oldatot nem kap. Kerülje a légbuborékok képződését! Reszuszpendálás után az injekciós üveg tartalmát azonnal fel kell használni, hogy megelőzze a sejtek ismételt leülepedését.
 - c) Vegye le az injekciós üveg kupakját, óvatosan fordítsa fel az injekciós üveget, és óvatosan szívja ki a teljes tartalmát egy fecskendőre helyezett, 22G-nél nem vékonyabb, hagyományos tűvel (lásd 4.4 pont).
 - d) Annak érdekében, hogy elérje a célterületeket, cserélje ki a tűt hosszabbra, ami ugyancsak ne legyen vékonyabb 22G-nél. Például egy körülbelül 90 mm hosszú, lumbalis anesthesiához használatos tű szükséges.
 - e) Mindegyik injekciós üveg esetében ismétlje meg a (b), (c) és (d) lépéseket, miután az egy-egy injekciós üvegben levő sejteket beinjekciózta.

2. Injekció

Az injekciós üvegek közül kettőt a belső nyílásoknál, a maradék kettőt pedig a fistulatraktus falainál történő injekciózáshoz (külső nyílásokon keresztül) használjon fel. A tű hegyének az injekció beadásának kívánt helyére való beszúrása után azonnal végezzen egy enyhe szívást, hogy elkerülje az intravasculáris alkalmazást.

- a) A fistulajáratok belső nyílásai köré való injektálás: vezesse be a tűt a végbélnyíláson keresztül, és járjon el az alábbiak szerint:
 - Ha egyetlen belső nyílás van, fecskendezze be az első két injekciós üveg tartalmát (egymás után) kis depókban az egyetlen belső nyílást körülvevő szövetekbe.
 - Ha két belső nyílás van, fecskendezze be az első injekciós üveg tartalmát kis depókban az egyik belső nyílás körüli szövetekbe. Majd fecskendezze be a második injekciós üveg tartalmát kis depókban a másik nyílás körüli szövetekbe.
 - b) A fistulajárat falai mentén való injektálás: Vezesse be a tűt a külső nyílásokon és a fistula lumene felől:
 - Ha csak egyetlen külső nyílás van, külön-külön fecskendezze be a fennmaradó két injekciós üveg tartalmát felületesen a szövetek által alkotott falba a fistulajárat mentén, és képezzen kis depókat a sejszuszpenzióból.
 - Ha kettő vagy három külső fistulanyílás van, fecskendezze be a fennmaradó két injekciós üveg tartalmát egyenlően elosztva a társult járatok között.
- A fistulajáratok fala mentén való injektálási eljárást a fistula járatok anatómiájának és topográfiájának előzetes ismeretében kell végezni a fistula vizsgálata során megállapított információk szerint. A sejtek kiszivárgásának elkerülése érdekében gondoskodjon arról, hogy a sejtek befecskendezése ne a fistula lumenébe történjen.

A külső nyílások körüli bőrfelületet masszírozza puhán 20–30 másodpercig, és fedje le a külső nyílásokat steril kötéssel.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a szarvasmarha szérummal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó nyomonkövethetőségi követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét a készítmény lejárati idejét követően 30 évig meg kell őrizni.

Általános

Az Alofisel nyomokban vagy gentamicint és sztreptomocint vagy benzil-penicillint és sztreptomocint tartalmazhat. Ezt figyelembe kell venni olyan betegeknek, akiknél ismert túlérzékenység áll fenn ezen osztályba tartozó antibiotikumokkal szemben. A helyi érzéstelenítés nem ajánlott, mivel a helyi érzéstelenítő befecskendezett sejtekre gyakorolt hatása nem ismert (lásd 4.2 pont).

Az Alofisel injekció előtt, közben vagy után a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattól eltérő anyag (hidrogén-peroxid-, metilénkék-, jóddoldatok vagy hipertóniás glukóz-oldatok) (lásd 4.2 és 4.5 pont) befecskendezése a fistulajáratokba tilos, mivel ezek a szerek csökkentik a befecskendezni kívánt sejtek életképességét, ezáltal befolyásolhatják a kezelés hatásosságát.

Az Alofisel nem adható be 22G-nél vékonyabb tűvel. A vékonyabb tűk az injektlás alatt a sejtek sérülését okozhatják, és károsíthatják a befecskendezni kívánt sejtek életképességét és ezáltal befolyásolhatják a kezelés hatásosságát.

Fertőző ágens átvitele

Mivel az Alofisel egy élő őssejteket tartalmazó kezelés, nem sterilizálható, fennáll a fertőző ágensek átvitelének lehetősége, annak ellenére, hogy a kockázat alacsonynak tekinthető és a gyártási folyamat során ellenőrzött. Ezért a darvadstrocelt beadó egészségügyi szakembereknek a kezelést követően figyelemmel kell kísérniük a fertőzés jeleit és tüneteit, és amennyiben szükséges, megfelelő kezelést kell biztosítaniuk.

Az előkészítéshez társuló reakciók

A fistulák előkészítése során végbélfájdalom és eljáráshoz társuló fájdalom fordult elő (lásd 4.8 pont).

Véradás, szerv-, szövet- és sejtadományozás

Az Alofissellel kezelt betegek nem adhatnak vért, transzplantációs céllal nem adományozhatnak szerveket, szövetet vagy sejteket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy az Alofisel-ben található sejtek életképességét és azok immunmoduláló funkcióját nem befolyásolják a Crohn-betegség konvencionális kezelése során klinikailag jelentős koncentrációban alkalmazott szerek (influximab, metotrexát és azatioprin).

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattól eltérő anyag (hidrogén-peroxid-, metilénkék-, jóddoldatok vagy hipertóniás glukóz-oldatok) (lásd 4.2 és 4.4 pont) befecskendezése a fistulajáratokon keresztül, és helyi érzéstelenítés alkalmazása nem ajánlott, mivel hatásuk a befecskendezett sejtekre nem ismert (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A darvadstrocel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok.

A reprodukív toxicitás tekintetében nem végeztek állatkísérleteket (lásd 5.3 pont).

A darvadstrocel alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem használnak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darvadstrocel kiválasztódik-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Az Alofisel alkalmazása előtt a szoptatás felfüggesztéséről, vagy a kezelés megszakításáról, a kezeléstől való tartózkodásról kell dönteni – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A darvadstrocel nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kezelés során fellépő leggyakoribb nemkívánatos események az analis abscessus (Alofisel: a betegek 19,4%-a; kontrollcsoport: a betegek 13,7%-a), proctalgia (Alofisel: a betegek 14,6%-a; kontrollcsoport: a betegek 11,8%-a) és analis fistula (Alofisel: a betegek 10,7%-a; kontrollcsoport: a betegek 7,8%-a) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások alábbi felsorolása a klinikai vizsgálati és forgalomba hozatal utáni tapasztalaton alapul, és szervrendszerek szerint van csoportosítva. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása az alábbi egyezmény szerint történik: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Nemkívánatos reakciók

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos reakciók
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Analis abscessus
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Proctalgia*
	Gyakori	Analis fistula
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Beavatkozás okozta fájdalom*

*Az előkészítéssel kapcsolatos reakciók, amelyek legfeljebb hét nappal a fistulának a kezelés alkalmazása érdekében végzett előkészítése után jelentkeznek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Analis abscessus

Legfeljebb az 52. hétig, 20 (19,4%) és 14 (13,7%) betegnél jelent meg 21 és 19 analis abscessus az Alofisel csoport-ban, illetve a kontrollcsoportban, amelyből 4, illetve 5 analis abscessus az adott csoportokban (a betegek 3,9%-a mindkét csoportban) súlyos volt. Legfeljebb a 104. hétig, 15 (14,6%) és 8 (7,8%) betegnél jelent meg 15 és 9 súlyos analis abscessus az Alofisel csoportban, illetve a kontrollcsoportban.

Proctalgia

Legfeljebb az 52 hétig, 15 (14,6%) és 12 (11,8%) betegnél jelent meg 20 és 17 proctalgia az Alofisel-csoportban és kontrollcsoportban, és ezek egyike sem volt súlyos a 104. hétig. Az

Alofisel-csoportban nem voltak súlyos proctalgiás betegek és a kontrollcsoportban 4 ilyen proctalgia fordult elő a betegek 3,9%-ánál.

Analís fistula

Legfeljebb az 52. hétig, 11 (10,7%) és 8 (7,8%) betegnél jelent meg 12 és 8 analís fistula az Alofisel-csoportban és kontrollcsoportban, és ezek egyike sem volt súlyos. Legfeljebb a 104. hétig, 5 (4,9%) és 1 (< 1,0%) betegnél jelent meg 5 és 1 súlyos analís fistula az Alofisel-csoportban, illetve a kontrollcsoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Alofisel túlادagolását illetően nem állnak rendelkezésre adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, egyéb immunszuppresszánsok, ATC-kód: L04AX08.

Hatásmechanizmus

A darvadstrocel kiterjesztett zsírszöveti őssejteteket (eASC) tartalmaz, amelyek immunmodulációs és gyulladáscsökkentő hatást fejtenek ki a gyulladással területeken.

A végbélsípolok általában a bél lumenébe és a végbélnyílás körüli bőrfelületbe hatoló fissurákként jelentkeznek, és helyi gyulladás jellemzi azokat, amit bakteriális fertőzések és széklettel történő kontamináció súlyosbít. A gyulladt területet aktivált limfociták infiltrálják, és gyulladással citokinek szabadulnak fel benne.

Az aktivált immunsejtek (vagyis limfociták) által felszabadított citokinek, különösen az IFN- γ , aktiválják az eASC-t. Aktiválás után, az eASC gátolja az aktivált limfociták szaporodását, és csökkenti a gyulladást létrehozó citokinek felszabadítását. Ez az immunszabályozó tevékenység csökkenti a gyulladást, ami lehetővé teszi a fistulajarat körüli szövetek gyógyulását.

Farmakodinámiás hatások

Az ADMIRE-CD vizsgálatban az eASC-vel kezelt 103 betegből 63-at elemeztek donorspecifikus antitestek meglétére a kiindulási és a 12. héten. A 12. héten a 63-ból 23 (36%) mutatott antidonor antitesttermelést. A 12. héten donorspecifikus antitestekkel (DSA) rendelkező 23 betegből 7-nél (36%) a donorspecifikus antitestek az 52. hétre kiürültek. A 12. és 52. hét között a *de novo* donorspecifikus antitesttermelés hiánya volt megfigyelhető. A vizsgált alcsoportban nem volt összefüggés a DSA-eredmények és a biztonságosság vagy hatékonyság között az 52. hétig.

Klinikai hatásosság

Az Alofisel hatásosságát az ADMIRE-CD vizsgálatban értékelték. Ez egy randomizált, kettős -vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, ami az Alofisel komplex perianális fistula kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát értékelt a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

Összesen 212 beteget randomizáltak, és 205 beteg kapott helyi injekciót, amely vagy 120×10^6 sejtet tartalmazó darvadstrocel vagy placebo volt, 1:1 arányú elrendezésben. A betegeknek váladékozó, komplex perianalis fistuláik voltak, amelyek elégtelen választ adtak az alábbi kezelések legalább egyikére: antibiotikum, immunszuppresszív vagy anti-TNF szerek. Az immunszuppresszív szerek (a betegek 18%-a) vagy anti-TNF szerek (a betegek 33%-a), vagy mindkettő (a betegek 28%-a) egyidejű alkalmazása engedélyezett volt a vizsgálat alatt.

Az elsődleges végpont a kombinált remisszió volt a vizsgálati kezelés utáni 24. héten, amelynek meghatározása: az összes kezelt fistula klinikai záródása (váladékozás hiánya enyhe nyomásra) és folyadékgyülem hiánya (> 2 cm), amelyet a betegek és a kezelés adatait nem ismerő, központi MRI vizsgálattal erősítettek meg. A kulcsfontosságú másodlagos végpontok az alábbiak voltak: klinikai remisszió (az összes kezelt fistula klinikai záródása) és válasz (az összes kezelt fistula legalább 50%-ának klinikai záródása) a 24. héten. Továbbá, hosszú távú követést végeztek az 52. hétig.

	Alofisel-csoport (Alofisel+szokásos ellátás*) N = 103	Kontrollcsoport (Placebo+szokásos ellátás*) N = 102	P-érték
Kombinált remisszió a 24. héten (a betegek %-ában kifejezve)	52	35	0,019
Kombinált remisszió az 52. héten (a betegek %-ában kifejezve)	56	38	0,009

*Beletartozik a tályogdrenázs, drénbehelyezés/eltávolítás, kaparás, a belső nyílások varrása és gyógyszeres kezelések

A legfontosabb másodlagos végpontok eredményei azt mutatják, hogy a 24. héten klinikai remisszióban levő betegek aránya 55% volt az Alofisel-csoportban, és 42% a kontrollcsoportban ($p = 0,052$), és a válasz megfelelő értékei 69% és 55% voltak ($p = 0,039$).

Az 52. héten klinikai remisszióban levő betegek aránya 59% volt az Alofisel-csoportban, és 41% a kontrollcsoportban ($p = 0,012$), és a válasz megfelelő értékei 66% és 55% voltak ($p = 0,114$). A 104. hétig követett betegek kis csoportjában a 104. héten klinikai remisszióban levő betegek aránya 56% volt az Alofisel-csoportban, és 40% a kontrollcsoportban.

Az Alofisel-csoportban a 24. héten kombinált remisszióban levő, majd az 52. hétre anális abscessussal/anális fistulával diagnosztizált betegek aránya 2,9% (3/103) volt, miközben a 24. hétre kombinált remissziót el nem érő, majd az 52. hétre anális abscessussal/anális fistulával diagnosztizált betegek aránya 9,7% (10/103) volt.

A kontrollcsoportban a 24. héten kombinált remisszióban levő, majd az 52. hétre anális abscessussal/anális fistulával diagnosztizált betegek aránya 4,9% (5/102) volt, miközben a 24. hétre kombinált remissziót el nem érő, majd az 52. hétre anális abscessussal/anális fistulával diagnosztizált betegek aránya 2,9% (3/102) volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál eltekint az Alofisel vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a végbélsipoly kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darvadstrocel természete és tervezett klinikai felhasználása következtében a konvencionális farmakokinetikai vizsgálatok (felszívódás, eloszlás, biotranszformáció és elimináció) nem vonatkoznak rá.

Preklinikai modelleken biológiai eloszlási vizsgálatokat végeztek az eASC-nek az injekció beadási helyén való megmaradásának felmérésére, valamint annak értékelésére, hogy vándorol-e más szövetekbe vagy szervrendszerekbe. Humán eASC perianalis és intrarectalis beadását követően thymus nélküli patkányoknál a sejtek jelen voltak a végbélben és a jejunumban az injekció beadásának helyén legalább 14 napig, és nem voltak észlelhetők 3 hónap után. eASC nem volt jelen 3 hónap vagy 6 hónap után a vizsgált szövetek egyikében sem.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A darvadstroccel nem végeztek a reprodukcióra és a fejlődésre gyakorolt toxicitási vizsgálatokat, mivel a preklinikai biológiai eloszlási vizsgálatok azt mutatták, hogy az eASC nem vándorol, illetve nem épül be a szaporító szervekbe az eASC különböző módokon való alkalmazását követően.

A sejtek genetikai stabilitásának *ex vivo* expansziós hatását *in vitro* értékelték, és nem találtak karcinogenitásra utaló jeleket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dulbecco módosított Eagle táptalaj (DMEM) (ami aminosavakat, vitaminokat, sókat és szénhidrátokat tartalmaz).

Humán albumin.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

72 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

15 °C és 25 °C között tárolandó.

Az előírt hőmérséklet megtartása, illetve a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszert az alkalmazásig mindig tartsák a külső dobozban és a szállítótartályban.

A tartályt tartsák távol közvetlen hő- és fényforrásoktól.

Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.

Ne érje besugárzás vagy másféle sterilizálás.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

I. típusú üvegből készült injekciós üveg. Mindegyik injekciós üveg 6 ml eASC szuszpenziót tartalmaz, és gumidugóval és lepattintható fedéllel van lezárva. Az injekciós üvegek kartondobozba vannak téve.

Kiszerezés: 4 db injekciós üveg.

1 dózis 4 darab 6 ml-es injekciós üveget (összesen 24 ml) foglal magába.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előkészítés az alkalmazás előtt

Az Alofisel-t nem szabad szűrni, vagy a 22G-nél vékonyabb tűvel befecskendezni (lásd 4.4 pont). Közvetlenül használat előtt az Alofisel-t újra kell szuszpendálni az injekciós üveg fenekének óvatos ütögetésével, amíg homogén szuszpenziót nem kapunk, elkerülve a buborék képződését. Az Alofisel alkalmazására vonatkozó további információkat lásd a 4.2 pontban.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és minden, az Alofissellel érintkezésbe került anyagot (szilárd és folyékony hulladékot) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni, és ártalmatlanítani kell a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1261/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 23.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS
GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

TIGENIX, S.A.U.

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Alofisel forgalomba hozatalát megelőzően a forgalombahozatali engedély jogosultjának (MAH) minden egyes tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmának és formájának tekintetében, ideértve a kommunikációs médiát, a forgalmazás módjait és a program minden egyéb aspektusát. Az oktatási program célja a készítmény helyes alkalmazásáról szóló információ biztosítása, a gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálása és a fertőző kórokozók potenciális átvitelére vonatkozó ismeretek terjesztése érdekében.

A forgalombahozatali engedély jogosultja gondoskodik róla, hogy az Alofiselt forgalmazó valamennyi tagállamban azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik várhatóan felírják és alkalmazzák az Alofiselt, hozzáférésük legyen az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási csomaghoz.

- **Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási csomag tartalmazza az alábbiakat:**
 - Alkalmazási előírás
 - Gyógyszereszeknek szóló útmutató az Alofisel megfelelő átvételével és tárolásával kapcsolatosan.
 - Sebészeknek és az Alofisel előkészítésében és alkalmazásában részt vevő egyéb egészségügyi szakembereknek szóló videó útmutató.
 - Sebészeknek és más egészségügyi szakembereknek szóló útmutató az alkalmazás módjáról.
 - Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, amely információt szolgáltat a potenciális bakteriális fertőzésekről, és tanácsot ad arra az esetre, ha pozitív kultúrát fedeznek fel.
- Ezeknek az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell magukban foglalniuk:
 - Releváns információ a gyógyszerelési hibák kockázatáról és a fertőző kórokozók átvételének lehetőségéről, valamint ezek minimalizálására vonatkozó részletek, beleértve az átvételre, tárolásra és alkalmazásra vonatkozó utasításokat (vagyis a fistula előkészítése, a szer előkészítése és beadása).
 - Utasítások arra nézve, hogy miként kezelendők a gyógyszerelési hibák és a fertőző kórokozók átvitele.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az Alofisel hatásosságát úgy követik nyomon, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja benyújt egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos Cx601-0303, Crohn-betegségben szenvedők bevonásával végzett, a Cx601 a komplex perianalis fistulákra történő egyszeri alkalmazását vizsgáló kutatás eredményeiről szóló beszámolót.	Az EMA-nak küldendő végleges jelentés határideje: 2024. I. vagy II. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ALOFISEL 5×10^6 sejt/ml szuszpenziós injekció
darvadstrocel

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik injekciós üveg 30×10^6 sejtet tartalmaz 6 ml szuszpenzióban.
Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Dulbecco módosított Eagle táptalajt (DMEM) és humán albumint. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszenziós injekció

1 dózis 4 darab 6 ml-es injekciós üveget (összesen 24 ml) foglal magában
 30×10^6 sejt/6 ml
4 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15 °C és 25 °C között tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszert az alkalmazásig mindig tartsa a külső dobozban, és az előírt hőmérséklet megtartása érdekében alkalmazásig mindig tartsa a szállítótartályban.

Ne érje besugárzás vagy másféle sterilizálás.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert és hulladékát a humán eredetű anyagok hulladékának kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1261/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

LOT

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGBŐL KÉSZÜLT INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ALOFISEL 5×10^6 sejt/ml injekció
darvadstrocel

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

LOT

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30×10^6 sejt/6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Alofisel 5×10^6 sejt/ml szuszpenziós injekció darvadstrocel

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy sebészéhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa sebészét vagy kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Alofisel, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Alofisel alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák az Alofisel-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Alofisel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Alofisel, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Alofisel hatóanyaga a darvadstrocel, ami olyan őssejteket tartalmaz, amelyeket egy egészséges felnőtt donor zsírszövetéből vontak ki (úgynevezett allogén őssejtek), majd laboratóriumban szaporítottak. A felnőtt őssejtek különleges sejtek, amelyek számos felnőtt szövetben megtalálhatók, és elsődleges szerepük annak a szövetnek a helyreállítása, amelyben találhatók.

Az Alofisel a komplex végbélsipolyok kezelésére ajánlott, Crohn-betegségben (a bél gyulladást okozó betegség) szenvedő felnőtt betegeknek, akiknél a betegség egyéb tünetei kezelhetők vagy enyhék. A végbélsipolyok kóros járatok, amelyek a vastagbél alsó szakaszának részeit (végbél és végbélnyílás) kötik össze a végbélnyílás körüli bőrrel, és emiatt egy vagy több nyílás jelenik meg a végbélnyílás mellett. A végbélsipolyok akkor komplexek, ha több csatornából és nyílásból állnak, ha mélyre hatolnak a testben vagy ha egyéb szövődeményekkel társulnak, mint a gennygyülemek (tályogként is ismert, fertőzött folyadékgyülemek). A végbélsipolyok fájdalmat, irritációt okozhatnak, illetve genny ürül a bőrön lévő nyíláson keresztül.

Az Alofisel-t akkor alkalmazzák, ha a sipolyok nem reagáltak megfelelően korábbi kezelésre. A végbélsipolyok közelébe való befecskendezésekor az Alofisel csökkenti a gyulladást, és növeli a sipoly gyógyulásának valószínűségét.

2. Tudnivalók az Alofisel alkalmazása előtt

Nem kaphat Alofiselt

- ha allergiás a- darvadstrocelre, a szarvasmarhaszérumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Alofisel alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy sebészével.

Az Alofisel nyomokban vagy gentamicint és sztreptomocint vagy benzil-penicillint és sztreptomocint (antibiotikumok) tartalmazhat. Ezt figyelembe kell venni, ha Ön allergiás ezekre az antibiotikumokra, mivel ezeket az antibiotikumokat felhasználják a gyógyszer gyártása során.

Az Alofisel egy élő sejteket tartalmazó kezelés, és ezért a készítmény nem sterilizálható. A készítményt a gyártás különböző stádiumaiban ellenőrzik, hogy biztosítsák fertőzés-mentességét. Mivel az utolsó ellenőrzésre közvetlenül az Alofisel kórházba való kiküldése előtt kerül sor, ennek az utolsó ellenőrzésnek az eredménye nem ismert, amikor beadják Önnek. Abban a kevéssé valószínű esetben, ha az eredmények fertőzést mutatnak, a kezelését végző csapatot tájékoztatják, akik majd megmondják Önnek, hogy szüksége van-e bármilyen laboratóriumi vizsgálatra vagy kezelésre a fertőzés miatt. Ha a beavatkozás után rosszul érzi magát vagy láza van, kérjük, a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát.

Mielőtt megkapja az Alofisel-t, a sipolyait elő kell készíteni. Fájdalmat érezhet a végbelében vagy a végbélnyílásában, és fájdalom jelentkezhet a sipoly előkészítése után.

Ne adjon vért, ne adományozzon szervet, szövetet vagy sejtet az Alofisel-kezelés megkezdése után.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél. Nem ismert, hogy a gyógyszer 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél való alkalmazása biztonságos és hatásos-e.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával/sebészével. Terhesség alatt az Alofisel-kezelés nem ajánlott. A fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Alofisel-kezelés alatt.

Az Alofisel szoptató anyákra gyakorolt hatása nem ismert, és ártalmas lehet a szoptatott csecsemőre. Kezelőorvosa segíteni fog Önnek eldönteni, hogy a szoptatást kell-e felfüggesztenie, vagy az Alofisel alkalmazását kell-e megszakítania, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint az Alofisel előnyét az anyára nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Alofisel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan alkalmazzák az Alofiselt

Az Alofisel-t mindig egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Előfordulhat, hogy lesz egy kezdeti konzultációja a sebésszel 2–3 héttel az Alofisel-kezelés megkezdése előtt. A következő információ az Alofisel-kezelés napjára vonatkozik.

A sebész az Alofisel-t a sipoly szöveteibe fecskendezi be.

Az ajánlott adag 4 db 6 ml-es injekciós üveg (120×10^6 sejt).

Az Alofisel-kezelés előtt egy érzéstelenítőt kap.

Az érzéstelenítés után (általános vagy környéki érzéstelenítés) a sebész az alábbiakat teszi:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal előkészíti a sipolyokat, és eltávolítja a hegszöveteket.
- bevarrja a sipolyok belső nyílásait.
- beadja az Alofiselt. Az adag felét a sipolyok belső nyílása köré fecskendezik be, a másik felét pedig a sipoly falába.
- finoman masszírozza 20–30 másodpercig azt a területet, ahol a sipoly a bőr felszínére nyílik a végbélnyílás közelében.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy sebészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Alofisel-kezelés néhány mellékhatása a sipolyok előkészítéséhez kapcsolódik. Ezek a mellékhatások általában enyhék, és a sipolyon végzett beavatkozás után néhány nappal megszűnnek. Ezek a mellékhatások legfeljebb hét nappal a beavatkozás után jelentkezhetnek.

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- végbéltályog;
- végbélsipoly;
- végbélfájdalom (fájdalom a végbél vagy a végbélnyílás területén);
- beavatkozás-okozta fájdalom (fájdalom a sipoly előkészítése után).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy sebészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárul ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Alofiselt tárolni?

Az alábbi információ kizárólag orvosoknak szól.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

15 °C és 25 °C között tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható.

Az előírt hőmérséklet megtartása, illetve a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszert az alkalmazásig mindig tartsák a külső dobozban és a szállítótartályban.

Az Alofisel besugárzása vagy más módon történő sterilizálása tilos.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Alofisel

- A hatóanyag a darvadstrocel, ami egészséges felnőtt donor zsírszövetéből nyert emberi őssejtekből áll, amelyeket utólag laboratóriumban szaporítanak és 5×10^6 sejt milliliterenkénti koncentrációban forgalmazzák, 6 millilitert tartalmazó injekciós üvegekben, vagyis 30×10^6 sejt van egy injekciós üvegben.
- A sejtek tárolásához két segédanyagot használnak: az egyik egy Dulbecco módosított Eagle táptalaj nevű folyadék, amely tápanyagokat tartalmaz a sejtek számára (aminosavak, vitaminok, sók és szénhidrátok), és a másik a humán albumin, amely az emberi szervezetben található természetes fehérje.

Milyen az Alofisel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Alofisel egy szuszpenziós injekció. A szállítás alatt a sejtek leülepedhetnek az injekciós üvegek aljára, és üledéket képezhetnek, ezért szükséges lehet azok oldatba hozása. A sejtek oldatba hozása után (óvatos kocogtatással) az Alofisel egy fehér-sárgás homogén szuszpenzió.

Az Alofiselt betegenként, egyénileg biztosítják. Az Alofisel egy adagja 4 darab, üvegből készült injekciós üvegből áll, melyek mindegyike 6 milliliter Alofiselt tartalmaz, és amelyek egy kartondobozban vannak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma .

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó nyomonkövethetőségi követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét a készítmény lejáratát követően 30 évig meg kell őrizni.

Előkészítés az alkalmazás előtt

Az Alofisel-t nem szabad szűrni vagy 22G-nél vékonyabb tűvel befecskendezni. Közvetlenül használat előtt az Alofisel-t újra kell szuszpendálni az injekciós üveg fenekének óvatos ütögetésével, amíg homogén szuszpenziót nem kapunk, elkerülve a buborékképződést.

Alkalmazás

Közvetlenül az Alofisel alkalmazása előtt a fistulajáratot az alábbiak szerint elő kell készíteni:

- a) Ha drainek vannak behelyezve, azokat el kell távolítani.
- b) A belső nyílások helyének azonosítása. Ennek érdekében 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldat befecskendezése ajánlott a külső nyílásokon keresztül mindaddig, amíg az oldat meg nem jelenik a belső nyílásokban. Bármilyen más anyag, például hidrogén-peroxid-, metilénkék-, jóddoldat vagy hipertóniás glukóz-oldat befecskendezése a fistulajáratokba tilos, mivel ezek a szerek károsítják a befecskendezni kívánt sejtek életképességét (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- c) Egy fém Volkmann-kanállal erőteljesen ki kell kaparni az összes fistulajáratot, különösen a belső nyílások területén.
- d) A belső nyílásokat varrattal kell lezárni.

A fistulajáratok előkészítése után az Alofisel alkalmazását az alábbi két lépésben kell elvégezni:

1. Előkészítés
 - a) Bizonyosságot kell nyerni az Alofisel lejáratát idejéről. Ezután az injekciós üvegeket ki kell venni a külső csomagolásból.
 - b) Az injekciós üvegek aljának finom ütögetésével reszuszpendálja a sejteket, amíg homogén oldatot nem kap. Kerülje a légbuborékok képződését! Reszuszpendálás után az injekciós üveg tartalmát azonnal fel kell használni, hogy megelőzze a sejtek ismételt leülepedését.
 - c) Vegye le az injekciós üveg kupakját, óvatosan fordítsa fel az injekciós üveget, és óvatosan szívja ki a teljes tartalmát egy fecskendőre helyezett, 22G-nél nem vékonyabb, hagyományos tűvel (lásd 4.4 pont).
 - d) Annak érdekében, hogy elérje a célterületeket, cserélje ki a tűt hosszabbra, ami ugyancsak ne legyen vékonyabb 22G-nél. Például egy körülbelül 90 mm hosszú, lumbális anesthesiához használatos tű szükséges.
 - e) Mindegyik injekciós üveg esetében ismétlje meg a (b), (c) és (d) lépéseket, miután az egy-egy injekciós üvegben levő sejteket beinjektálta.

2. Injekció

Az injekciós üvegek közül kettőt a belső nyílásoknál, a maradék kettőt pedig a fistulatraktus falainál történő injekciózáshoz (külső nyílásokon keresztül) használjon fel. A tű hegyének az injekció beadásának kívánt helyére való beszúrása után azonnal végezzen egy enyhe szívást, hogy elkerülje az intravasculáris alkalmazást.

- a) A fistulajáratok belső nyílásai köré való injektálás: vezesse be a tűt a végbélnyíláson keresztül, és járjon el az alábbiak szerint:
 - Ha egyetlen belső nyílás van, fecskendezze be az első két injekciós üveg tartalmát (egymás után) kis depókban az egyetlen belső nyílást körülvevő szövetekbe.

- Ha két belső nyílás van, fecskendezze be az első injekciós üveg tartalmát kis depókban az egyik belső nyílás körüli szövetekbe. Majd fecskendezze be a második injekciós üveg tartalmát kis depókban a másik nyílás körüli szövetekbe.
 - b) A fistulajárat falai mentén való injektálás: Vezesse be a tűt a külső nyílásokon és a fistula lumene felől:
 - Ha csak egyetlen külső nyílás van, külön-külön fecskendezze be a fennmaradó két injekciós üveg tartalmát felületesen a szövetek által alkotott falba a fistulajárat mentén, és képezzen kis depókat a sejt-szuszpenzióból.
 - Ha kettő vagy három külső fistulanyílás van, fecskendezze be a fennmaradó két injekciós üveg tartalmát egyenlően elosztva a társult járatok között.
- A fistulajáratok fala mentén való injektálási eljárást a fistulajáratok anatómiájának és topográfiájának előzetes ismeretében kell végezni a fistula vizsgálata során megállapított információk szerint. A sejtek kiszivárgásának elkerülése érdekében gondoskodjon arról, hogy a sejtek befecskendezése ne a fistula lumenébe történjen.

A külső nyílások körüli bőrfelületet masszírozza puhán 20–30 másodpercig, és fedje le a külső nyílásokat steril kötéssel.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és minden, az Alofisel-lel érintkezésbe került anyagot (szilárd és folyékony hulladékot) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni, és ártalmatlanítani kell a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.