

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Alofisel 5×10^6 frumur/ml stungulyf, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Alofisel (darvadstrocel) er ræktaðar manna ósamgena bandvefsstofnfrumur úr fituvef hjá fullorðnum (expanded adipose stem cells – eASC).

2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas inniheldur 30×10^6 frumur (eASC) í 6 ml af dreifu, sem samsvarar styrknum 5×10^6 frumur/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (inndæling)

Frumurnar í dreifunni kunna að hafa myndað botnfall í hettuglasinu. Eftir varlega endurböndun á lyfið að vera hvít til gulleit einsleit dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alofisel er ætlað til meðferðar á erfiðum fistlum umhverfis endaparm (perianal fistula) hjá fullorðnum sjúklingum með óvirkan/lítið virkan hollægan Crohns sjúkdóm, sem ekki hafa sýnt fullnægjandi svörum við að minnsta kosti einni hefðbundinni meðferð eða meðferð með lífefnalyfi. Alofisel á einungis að nota eftir formeðhöndlun fistlanna (*sjá kafla 4.2*).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Alofisel á eingöngu að vera í höndum sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð sjúkdóma sem eru innan ábendingar Alofisel.

Skammtar

Stakur skammtur af darvadstrocel samanstendur af 120×10^6 frumum sem eru í 4 hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 30×10^6 frumur í 6 ml af dreifu. Gefa þarf allt innihald hettuglasanna fjögurra þegar allt að tvö innri op og allt að þrjú ytri op eru meðhöndluð. Þetta þýðir að með því að gefa skammtinn 120×10^6 frumur er hægt að meðhöndla allt að þrjú fistilgöng sem opnast út á endaparmssvæðið.

Öryggi og verkun endurtekinna gjafar Alofisel hefur ekki verið staðfest.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun darvadstrocels hjá öldruðum. Samt sem áður er ekki búist við að jafnvægið milli ávinnings og áhættu af darvadstroceli hjá öldruðum sé öðruvísi en sjá má hjá öðrum aldurshópum vegna frumueiginleika darvadstrocels og staðbundinnar íkomuleiðar lyfsins. Því þarf ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Gögn um notkun darvadstrocels hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi liggja ekki fyrir. Vegna frumueiginleika darvadstrocels og staðbundinnar íkomuleiðar lyfsins er samt sem áður ekki búist við að jafnvægið milli ávinnings og áhættu af darvadstroceli hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sé öðruvísi en sjá má hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Af þeim sökum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Gögn um notkun darvadstrocels hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja ekki fyrir. Vegna frumueiginleika darvadstrocels og staðbundinnar íkomuleiðar lyfsins er samt sem áður ekki búist við að jafnvægið milli ávinnings og áhættu af darvadstroceli hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sé öðruvísi en sjá má hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Af þeim sökum er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun darvadstrocels hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inndælingar í vef fistilganga, gefið á skurðstofu í svæfingu eða svæðisdeyfingu (sjá kafla 4.4) eins og lýst er hér að neðan.

Áður en meðferð hefst þarf lýsing á eiginleikum fistlanna að liggja fyrir, í samræmi við meðferðarstaðla erfiðra fistla umhverfis endaparm. Mælt er með því að a.m.k. 2 til 3 vikum fyrir lyfjagjafardaginn sé framkvæmd undirbúningsskurðaðgerð sem felur í sér könnun (í svæfingu) á líffærafræði fistlanna (fjöldi fistla og opa sem eru til staðar), svæðalýsingu (umfang og tengsl við hringvöðva og aðra vöðva á mjaðmagrindarsvæði), hugsanlega tengdum fylgikvillum (svo sem ígerðir) og hvort sjúkdómur í slímhúð á meðferðarsvæði sé vægur eða óvirkur. Mælt er með því að skafa öll fistilgöng vandlega með málmsköfu, sér í lagi innri opin. Ef ígerð er til staðar þarf að tæma hana út með aðgerð og ef við á, setja seton-saum til að tæma hana meðan gróandi á sér stað, í samræmi við hefðbundnar aðferðir. Áður en gerð er áætlun um lyfjagjöf Alofisel verður skurðlæknirinn að tryggja að engar ígerðir séu til staðar.

Rétt áður en Alofisel er gefið þarf að formeðhöndla fistilgöngin eins og hér segir:

- a) Ef seton-saumar eru til staðar þarf að fjarlægja þá.
- b) Staðsetja þarf innri opin. Til að gera það er ráðlagt að gefa inndælingu með 0,9% natríumklóríðlausn (9 mg/ml) gegnum ytri opin þar til hún kemur út um innri opin. Ekki má dæla öðrum efnum, svo sem vetnisperoxíði, metýlenbláma, jöðlausnum eða ofþrýstnum glúkósalausnum gegnum fistlana þar sem slík efni draga úr lífvænleika frumanna sem dæla á inn (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).
- c) Skafa þarf öll fistilgöng vandlega með málmsköfu, sér í lagi innri opin.
- d) Sauma þarf saman og loka innri opunum.

Eftir að formeðhöndlun fistilganganna er lokið skal gefa Alofisel samkvæmt tveimur eftirfarandi skrefum:

1. Undirbúningur
 - a) Staðfesta skal aftur tíma:dagsetningu fyrningar Alofisel; síðan skal fjarlægja hettuglösin úr ytri umbúðunum.

- b) Blandið frumunum á ný með því að banka létt á botn hettuglasanna þar til einsleitri dreifu er náð, forðist froðumyndun. Hvert hettuglas ætti að nota strax eftir endurlöndun til að koma í veg fyrir að frumurnar sökkvi aftur til botns.
- c) Fjarlægið lokið af hettuglasinu, snúið hettuglasinu varlega á hvolf og dragið allt innihaldið varlega upp með sprautu og hefðbundinni nál, ekki grennri en 22G (*sjá kafla 4.4*).
- d) Skiptið út nálinni fyrir lengri nál, ekki grennri en 22G, til að komast að fyrirætludum inndælingarstöðum. Til dæmis þarf að nota u.þ.b. 90 mm langa nál, eins og notuð er við mænudeyfingu.
- e) Eftir að frumum úr einu hettuglasi hefur verið dælt inn skal endurtaka skref (b), (c) og (d) fyrir hvert hettuglas fyrir sig.

2. Inndæling

Nota skal tvö hettuglös fyrir innri opin og hin tvö sem eftir eru til að sprauta eftir veggjum fistilganganna (um ytri opin). Til að koma í veg fyrir gjöf lyfsins í æð skal gera útsog (aspiration) eftir að nálaroddinum hefur verið stungið í fyrirhugaðan inndælingarstað.

- a) Inndæling umhverfis innri op fistilganganna: Stingið nálinni gegnum endaparmsopið og haldið áfram eins og hér segir:
 - Ef um eitt innra op er að ræða skal dæla innihaldi tveggja hettuglasa (hvort á eftir öðru) í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis staka innra opið.
 - Ef tvö innri op eru til staðar skal dæla innihaldi fyrsta hettuglassins í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis annað innra opið. Dælið síðan innihaldi annars hettuglassins í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis hitt innra opið.
- b) Inndæling meðfram vegg fistilganganna: Stingið nálinni inn gegnum ytri opin, og þegar inn í holrúm fistilsins er komið:
 - Ef eitt ytra op er til staðar á að dæla innihaldi hvors hettuglass, þeirra tveggja sem eftir eru, í litlum skömmtum grunnt inn í vegginn eftir fistilgöngunum endilöngum þannig að lítið lag af frumudreifunni myndist.
 - Ef tvö eða þrjú ytri op eru til staðar á að dæla innihaldi beggja hettuglasanna sem eftir eru, skipt jafnt á milli samtengdu ganganna.

Aðferð við inndælingu meðfram vegg fistilganganna verður að taka mið af fyrri þekkingu á líffærafræði og svæðalýsingu fistilganganna í samræmi við rannsókn á eiginleikum fistilsins. Gangið úr skugga um að frumum sé ekki dælt inn í holrúm fistilganganna, til að forðast frumuleka.

Nuddið svæðið umhverfis ytri opin varlega í 20–30 sekúndur og hyljið ytri opin með dauðhreinsuðum umbúðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, sermi úr nautgripum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Kröfur um rekjanleika lyfja til frumumeðferðar skulu gilda. Til að tryggja rekjanleika skal geyma heiti lyfs, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Almennt

Alofisel getur innihaldið örlítið magn af annað hvort gentamicini eða bensýlpenisillíni og streptómýsíní. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum með bráðaofnæmi fyrir virkum efnum í þessum flokkum sýklalyfja.

Ekki er mælt með staðeyfingu vegna þess að áhrif staðeyfilyfja á frumurnar sem dælt er inn eru ekki þekkt (*sjá kafla 4.2*).

Ekki má dæla inn einhverjum öðrum efnum en natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) (t.d. vetnisperoxíði, metýlenbláma, jodlausnum eða ofþrýstnum glúkósalausnum) (sjá kafla 4.2 og kafla 4.5) gegnum fistilgöngin fyrir inndælingu, meðan á inndælingu stendur eða eftir inndælingu Alofisel þar sem slík efni kunna að draga úr lífvænleika frumna og geta þannig haft áhrif á árangur meðferðarinnar.

Ekki má gefa Alofisel með nál sem er grennri en 22G. Grennri nálar geta valdið sundrun frumna meðan á inndælingu stendur og dregið úr lífvænleika þeirra og þannig haft áhrif á árangur meðferðar.

Smithætta vegna smitvalda

Þar sem Alofisel samanstendur af lifandi stofnfrumum er ekki hægt að sæfa lyfið og smithætta vegna smitvalda er til staðar, þrátt fyrir að áhætta þess sé talin lítil og sé undir eftirliti í framleiðsluferlinu. Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa darvadstrocel verða því að fylgjast með teiknum og einkennum sýkinga hjá sjúklingum eftir meðferð og bregðast við þeim með viðeigandi hætti ef þörf krefur.

Aukaverkanir vegna formeðhöndlunar

Formeðhöndlun á fistlum hefur verið tengd endaparmsverkjum og aðgerðarverkjum (sjá kafla 4.8).

Blóðgjöf, líffæragjöf, gjöf líkamsvefja og fruma

Sjúklingar sem fá meðferð með Alofisel mega ekki gefa blóð, líffæri, líkamsvef eða frumur til ígræðslu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum *in vivo*.

In vitro rannsóknir á milliverkunum hafa leitt í ljós að hefðbundin lyf við Crohns sjúkdómi (infliximab, metótrexat og azatíóprín) í klínískt marktækri þéttni hafa ekki áhrif á lífvænleika frumna og ónæmistemprandi eiginleika Alofisel.

Ekki má dæla inn einhverjum öðrum efnum en natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) (t.d. vetnisperoxíði, metýlenbláma, jodlausnum eða ofþrýstnum glúkósalausnum) (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4) gegnum fistilgöngin og notkun staðdeyfilyfja er ekki ráðlögð vegna þess að áhrifin á frumurnar sem dælt er inn eru ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun darvadstrocel á meðgöngu.

Upplýsingar úr dýrarannsóknum hvað varðar eiturverkanir á æxlun liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.3).

Darvadstrocel er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort darvadstrocel skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Alofisel.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Darvadstrocel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferðinni fram að viku 52 voru endaparmsígerð (Alofisel: 19,4% sjúklinga; samanburðarhópur: 13,7% sjúklinga), endaparmsverkir (Alofisel: 14,6% sjúklinga; samanburðarhópur: 11,8% sjúklinga) og endaparmsfistill (Alofisel: 10,7% sjúklinga; samanburðarhópur: 7,8% sjúklinga).

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi skráning aukaverkana er byggð á reynslu úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, flokkaðar eftir líffærum. Tíðni aukaverkana, sem taldar eru upp hér fyrir neðan, er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Endaparmsígerð
Meltingarfæri	Algengar	Endaparmsverkur*
	Algengar	Endaparmsfistill
Áverkar og eitranir	Algengar	Aðgerðarverkur*

*Aukaverkanir vegna formeðhöndlunar sem geta komið fram allt að sjö dögum eftir að fistill er undirbúinn vegna lyfjagjafar.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endaparmsígerð (kýli)

Fram að viku 52 var 21 tilvik endaparmsígerða hjá 20 (19,4%) sjúklingum í Alofisel hópnum og hjá 14 (13,7%) sjúklingum í samanburðarhópnum voru 19 tilvik endaparmsígerða, þar af voru 4 tilvik alvarleg hjá Alofisel hópnum og 5 hjá samanburðarhópnum (3,9% í hvorum hóp). Fram að viku 104 voru 15 alvarleg tilvik endaparmsígerða hjá 15 (14,6%) sjúklingum í Alofisel hópnum og hjá 8 (7,8%) sjúklingum í samanburðarhópnum voru 9 alvarleg tilvik endaparmsígerða.

Endaparmsverkur

Fram að viku 52 voru 20 tilvik endaparmsverkja hjá 15 (14,6%) sjúklingum í Alofisel hópnum og hjá 12 (11,8%) sjúklingum í samanburðarhópnum voru 17 tilvik endaparmsverkja, hjá báðum hópnum var enginn endaparmsverkur alvarlegur fram að viku 104. Enginn sjúklingur í Alofisel hópnum fékk alvarlegan endaparmsverk en hjá 3,9% sjúklinga í samanburðarhópnum voru 4 alvarleg tilvik endaparmsverkja.

Endaparmsfistill

Fram að viku 52 voru 12 tilvik endaparmsfistla hjá 11 (10,7%) sjúklingum í Alofisel hópnum og hjá 8 (7,8%) sjúklingum í samanburðarhópnum voru 8 tilvik endaparmsfistla, ekkert tilvikanna var alvarlegt. Fram að viku 104 voru 5 alvarleg tilvik endaparmsfistla hjá 5 (4,9%) sjúklingum í Alofisel hópnum og hjá einum ($< 1,0%$) sjúklingi í samanburðarhópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar um ofskömmun með Alofisel liggja fyrir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX08.

Verkunarháttur

Darvadstrocel inniheldur stofnfrumur ræktaðar úr fituvef (eASC) sem hafa ónæmistemprandi og bólgueyðandi áhrif þar sem bólga er til staðar.

Endaparmsfistlar lýsa sér yfirleitt sem sprungur sem ná inn í þarmahol og gegnum yfirborð húðar við endaparm. Þeir einkennast af staðbundinni bólgu sem eykst vegna bakteríusýkinga og saurmengunar. Á bólgusvæðinu er íferð virkjaðra eítílfrumna og staðbundin losun bólgumyndandi frumuboðefna.

Bólgumyndandi frumuboðefni, sér í lagi IFN- γ sem virkjaðar ónæmisfrumur (t.d. eítílfrumur) gefa frá sér virkja eASC. Þegar eASC hefur verið virkjað dregur úr fjölgun virkjaðra eítílfrumna og losun bólgumyndandi frumuboðefna. Þessi ónæmistemprandi virkni dregur úr bólgu, sem getur orðið til þess að vefirnir umhverfis fistla ná að gróa.

Lyfhrif

Í ADMIRE-CD rannsókninni voru mæld sértæk mótefni gegn gjafa (e. Donor-specific antibodies, DSA) við upphaf rannsókna og í viku 12 hjá 63/103 sjúklinga sem fengu meðferð með eASC. Í viku 12 voru merki um myndun mótefna gegn gjafa hjá 23/63 (36%). Af þeim sjúklingum sem höfðu sértæk mótefni gegn gjafa (e. Donor-specific antibodies, DSA) í viku 12 voru 7/23 (30%) án DSA í viku 52. Skortur á *de novo* myndun DSA kom í ljós á milli viku 12 og viku 52. Engin tengsl milli DSA mælinga og öryggi eða verkunar upp að viku 52 komu fram í undirhóp sem var rannsakaður.

Verkun

Verkun Alofisel var metin í rannsókninni ADMIRE-CD. Þetta var slembiröðuð, tvíblind, samhliða, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var til að meta verkun og öryggi Alofisel við meðferð á erfiðum fistlum umhverfis endaparm hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm.

Alls var 212 sjúklingum slembiraðað, og 205 sjúklingar fengu staðbundna inndælingu með annaðhvort darvadstrocel 120×10^6 frumum eða lyfleysu í hlutfallinu 1:1. Þátttakendur höfðu erfiða fistla umhverfis endaparm sem vilsaði úr og sem höfðu ekki brugðist nægilega við að minnsta kosti einni eftirtalinna meðferða: sýklalyfjum, ónæmisbælandi lyfjum eða TNF hemlum. Samhliða notkun stöðugra skammta af ónæmisbælandi lyfjum (18% sjúklinga), TNF hemlum (33%) eða hvoru tveggja (28%) var leyfð meðan á rannsókninni stóð.

Aðalendapunkturinn var tvískiptur: Annars vegar sjúkdómshlé í viku 24 eftir rannsóknarmeðferð, skilgreint sem klínísk lokun allra meðhöndlaðra fistla (ekkert vilsaði úr þeim þrátt fyrir að ýtt væri varlega með fingri) og hins vegar engin uppsöfnun (> 2 cm), staðfest með blindaðri miðlægni

segulómun (MRI). Helstu aukaviðmið voru skilgreind sem klínískt sjúkdómshlé (klínísk lokun allra meðhöndlaðra fistla) og svörun (klínísk lokun að minnsta kosti 50% allra meðhöndlaðra fistla) í viku 24. Þessu til viðbótar var langtímaeftirfylgni fram að viku 52.

	Alofisel hópur (Alofisel + hefðbundin meðferð*) N = 103	Samanburðarhópur (Lyfleysa + hefðbundin meðferð*) N = 102	P-gildi
Samantekt yfir sjúkdómshlé í viku 24 (% sjúklinga)	52	35	0,019
Samantekt yfir sjúkdómshlé í viku 52 (% sjúklinga)	56	38	0,009

* Felur í sér tæmingu ígerðar, ísetningu eða töku seton-saums, sköfun, innri op saumuð og lyfjameðferðir

Niðurstöður helstu aukaviðmiða sýna að hlutfall sjúklinga með klínískt sjúkdómshlé í viku 24 var 5 5% í Alofisel hópnum og 4 2% í samanburðarhópnum ($p = 0,052$) og samsvarandi tölur fyrir svörun voru 6 9% og 5 5% ($p = 0,039$).

Hlutfall sjúklinga með klínískt sjúkdómshlé í viku 52 var 5 9% í Alofisel hópnum og 4 1% í samanburðarhópnum ($p = 0,012$) og samsvarandi tölur fyrir svörun voru 66% og 55% ($p = 0,114$). Hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem fylgt var eftir fram að viku 104 náðist klínískt sjúkdómshlé í viku 104 hjá 56% í Alofisel hópnum og hjá 40% í samanburðarhópnum.

Í Alofisel hópnum hafði 2,9% (3/103) sjúklinga sem náði sjúkdómshléi í viku 24 fengið endaparmsígerð/endaparmsfistil fyrir viku 52, en 9,7% (10/103) sjúklinga sem náði ekki sjúkdómshléi í viku 24 fengu endaparmsígerð/endaparmsfistil fyrir viku 52.

Í samanburðarhóp hafði 4,9% (5/102) sjúklinga sem náði sjúkdómshléi í viku 24 fengið endaparmsígerð/endaparmsfistil fyrir viku 52, en 2,9% (3/102) sjúklinga sem náði ekki sjúkdómshléi í viku 24 fengu endaparmsígerð/endaparmsfistil fyrir viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Alofisel hjá einum eða fleiri undirhópnum barna við meðferð á endaparmsfistli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eiginleikar og fyrirhuguð klínísk notkun darvadstrocels gera það að verkum að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum (frásög, dreifing, umbrot og brotthvarf) eiga ekki við.

Rannsóknir á dreifingu í forklínískum líkönum voru gerðar, með það í huga að meta hversu lengi eASC helst á stungustað og hugsanlegt frumufar (migration) í aðra vefi eða líffærakerfi. Eftir inndælingu á manna eASC í og við endaparm hjá hóstarkirtilslausum rottum voru frumur til staðar í endaparmi og ásgörn við stungustað í að minnsta kosti 14 daga en greindust ekki eftir 3 mánuði. eASC var ekki til staðar í þeim vefjum sem rannsakaðir voru eftir 3 mánuði eða 6 mánuði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum darvadstrocels á æxlun og þroska þar sem forklínískar rannsóknir á dreifingu eftir gjöf eASC eftir ólíkum leiðum gáfu ekki til kynna frumufar og íferð (integration) eASC í æxlunarfæri.

Áhrif *ex vivo* ræktunar á erfðastöðugleika frumna hafa verið metin *in vitro* án vísbendinga um krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (inniheldur amínósýrur, vítamín, sölt og kolvetni). Albúmín úr mönnum.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

72 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við hitastig á bilinu 15°C til 25°C.

Til að viðhalda réttu hitastigi skal ávallt geyma lyfið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi og raka og í flutningsílátinu þar til rétt fyrir gjöf.

Geymið ílátið fjarri hita og beinum ljósgjöfum.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Má ekki geisla eða sæfa á annan hátt.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

Hettuglas úr gleri af gerð I. Hvert hettuglas inniheldur 6 ml af eASC dreifu og því er lokað með gúmmítappa og innsigli sem flett er af. Hettuglösín eru í pappaöskju.

Pakkningastærð: 4 hettuglös.

1 skammtur er 4 hettuglös með 6 ml í hverju (samþals 24 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur fyrir gjöf lyfsins

Alofisel má ekki sía eða gefa með grennri nál en 22G (*sjá kafla 4.4*). Rétt fyrir notkun skal blanda Alofisel á ný með því að banka létt á botn hettuglassins þar til einsleit dreifa myndast, forðast skal froðumyndun. Varðandi frekari upplýsingar um notkun Alofisel, sjá kafla 4.2.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur komist í snertingu við Alofisel (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem smitandi úrgangi samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1261/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10 janúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG >
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

TiGenix S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

TiGenix S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en til markaðssetningar Alofisel kemur í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bært yfirvald um innihald og framsetningu fræðsluefnisins, þ.m.t.

samskiptamiðla, dreifingaraðferð og alla aðra þætti áætlunarinnar. Fræðsluáætlunin miðar að því veita upplýsingar um rétta gjöf lyfsins til að draga úr hættu á mistökum við lyfjagjöf og til að auka vitneskju um mögulegt hugsanleg smit af völdum sýkla.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Alofisel er markaðssett fái þeir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að handleiki og gefi Alofisel aðgang að fræðslufni fyrir heilbrigðisstarfsmenn.

- **Fræðslufni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda:**
 - Samantekt á eiginleikum lyfsins
 - Bækling fyrir lyfjafræðinga með leiðbeiningum um viðeigandi móttöku og geymslu Alofisel.
 - Leiðbeiningar á formi myndbands fyrir skurðlækna og aðra heilbrigðisstarfsmenn sem taka þátt í undirbúningi og gjöf Alofisel.
 - Leiðbeiningar fyrir skurðlækna og aðra heilbrigðisstarfsmenn sem lýsa aðferð við lyfjagjöf.
 - Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn með upplýsingum um hugsanlega örverumyndun og leiðbeinandi skref til að fylgja ef ræktun er jákvæð.
- **Efnið á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:**
 - Viðeigandi upplýsingar um hættu á mistökum við lyfjagjöf og möguleika á sýkingasmiti og upplýsingar um hvernig eigi að lágmarka þessa áhættu þ.m.t. við móttöku, geymslu og með leiðbeiningum um lyfjagjöf (þ.e. formeðhöndlun fistils, undirbúningur lyfs og lyfjagjöf).
 - Leiðbeiningar hvernig eigi að meðhöndla mistök við lyfjagjöf og smiti af völdum sýkla.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að fylgjast með verkun Alofisel ætti markaðsleyfishafinn að leggja fram niðurstöður úr III. stigs slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu Cx601-0303, sem rannsakar staka gjöf Cx601 til meðferðar á erfiðum fistlum umhverfis endaparm (perianal fistula) hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm.	Lokaskýrsla til EMA: 1. ársfjórðungi/2. Ársfjórðungi 2024

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ALOFISEL 5×10^6 frumur/ml stungulyf, dreifa
darvadstrocel

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 30×10^6 frumur í 6 ml af dreifu.
Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) og albúmín úr mönnum. Sjá
frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 skammtur er 4 hettuglös með 6 ml í hverju (samaltals 24 ml)

30×10^6 frumur/6 ml

4 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við hitastig á bilinu 15°C til 25°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Til að viðhalda réttu hitastigi skal ávallt geyma lyfið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi og raka og í flutningslátinu þar til rétt fyrir gjöf.

Má ekki geisla eða sæfa á annan hátt.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum. Farga verður ónotuðum lyfjum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1261/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS ÚR GLERI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ALOFISEL 5×10^6 frumur/ml til inndælingar
darvadstrocel

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30×10^6 frumur/6 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Alofisel 5×10^6 frumur/ml stungulyf, dreifa
darvadstrocel

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða skurðlæknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið skurðlækninn eða lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Alofisel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Alofisel
3. Hvernig gefa á Alofisel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alofisel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Alofisel og við hverju það er notað

Virka efni Alofisel er darvadstrocel sem samanstendur af stofnfrumum sem eru teknar úr fituvef hjá heilbrigðum fullorðnum gjafa (kallast ósamgena stofnfrumur) og ræktaðar á rannsóknarstofu. Stofnfrumur úr fullorðnum eru sérstök tegund af frumum sem finnast í mörgum líkamsvefjum. Aðalhlutverk þeirra er að annast viðgerðir á vefnum sem þær eru í.

Alofisel er lyf sem er notað til meðferðar á erfiðum fistlum umhverfis endaparm hjá fullorðnum sjúklingum með Crohns sjúkdóm (sjúkdómur sem veldur bólgu í þörmum) þegar önnur sjúkdómseinkenni eru undir stjórn eða væg. Fistlar umhverfis endaparm eru óeðlileg göng sem tengja neðsta hluta ristilsins (endaparm) við húðina umhverfis endaparmsopið þannig að eitt eða fleiri op myndast nálægt endaparmsopinu. Fistlar umhverfis endaparm eru flokkaðir sem „erfiðir“ ef í þeim eru mörg göng og op, þeir ná langt inn í líkamann eða tengjast öðrum vandamálum á borð við uppsöfnun á greftri (sýktur vökvi sem kallast einnig ígerð). Fistlar umhverfis endaparm geta valdið sársauka og ertingu, einnig getur gröftur lekið gegnum opin og borist á húðina.

Alofisel er notað þegar fistlarnir hafa ekki brugðist nægilega vel við fyrri meðferð. Þegar Alofisel er dælt inn nálægt fistlunum sem eru umhverfis endaparminn dregur úr bólgu og við það aukast líkurnar á að fistlarnir grói.

2. Áður en byrjað er að gefa Alofisel

Ekki má gefa þér Alofisel

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir darvadstroceli, sermi úr nautgripum eða einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða skurðlæknum áður en Alofisel er notað.

Alofisel getur innihaldið örlítið magn af annað hvort gentamicini eða bensýlpenisillíni og streptómýsini (sýklalyf). Þetta þarf að hafa í huga ef þú ert með ofnæmi fyrir þessum sýklalyfjum, þar sem þau eru notuð í framleiðsluferli lyfsins.

Alofisel er meðferð með lifandi frumum og því er ekki hægt að dauðhreinsa fullunnið lyf. Lyfið er prófað á ýmsum stigum framleiðslunnar til að tryggja að engin sýking sé til staðar. Vegna þess að lokaprófunin er gerð rétt áður en Alofisel er sent á sjúkrahúsið eru niðurstöður hennar ekki þekktar þegar þú færð lyfið. Ef svo ólíklega vill til að lokaprófunin leiðir í ljós sýkingu verður meðferðarteymið látið vita og það segir þér hvort þú þarft að gangast undir einhverjar rannsóknir eða meðferðar vegna sýkingarinnar. Ef þú finnur fyrir lasleika eftir meðferðina eða færð hita skaltu láta læknum vita strax og þú getur.

Áður en þú færð Alofisel þarf að undirbúa fistlana. Þú gætir fundið fyrir sársauka í eða við endaparm, og sársauka eftir að fistill hefur verið undirbúinn.

Eftir að þú færð Alofisel máttu ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára þetta lyf. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum/skurðlæknum áður en lyfið er gefið. Ekki er mælt með notkun Alofisel á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Alofisel stendur.

Áhrif Alofisel á brjóstgjöf er óþekkt, og það getur haft skaðleg áhrif á barn sem er á brjósti. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort rétt sé að hætta brjóstgjöf eða hætta notkun Alofisel, með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi af Alofisel fyrir móðurina.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Alofisel hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig gefa á Alofisel

Alofisel er ávallt gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

Verið getur að fyrsti tíminn hjá skurðlæknum hafi verið 2 til 3 vikum fyrir gjöf Alofisel. Eftirfarandi upplýsingar eru í tengslum við daginn sem Alofisel er gefið.

Skurðlæknir gefur þér Alofisel með inndælingu í vef fistilganganna.

Ráðlagður skammtur er 4 hettuglös með 6 ml (120×10^6 frumur).

Áður en meðferð með Alofisel hefst færð þú svæfingalyf.

Að því loknu (svæfing eða svæðisdeyfing) mun skurðlæknirinn:

- undirbúa fistlana með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) og fjarlægja allan örvef.
- sauma saman innri op fistlanna.

- dæla inn Alofisel. Öðrum helmingi skammtsins verður dælt inn í vefinn umhverfis innri op fistlanna, og hinum helmingnum verður dælt grunnt inn í vegginn eftir fistlunum endilöngum.
- nudda svæðið þar sem fistillinn opnast út á húðina umhverfis endaparmsopið varlega í 20 til 30 sekúndur.

Leitið til læknisins eða skurðlæknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir meðferðar með Alofisel tengjast undirbúningi fistlanna. Almenn séð eru þessar aukaverkanir fremur vægar og hverfa á nokkrum dögum eftir meðferðina. Þessar aukaverkanir geta komið fram allt að sjö dögum eftir aðgerðina.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- ígerð í endaparmi (endaparmskýli)
- fistill í endaparmi (endaparmsfistill)
- verkur í endaparmi eða endaparmsopi (endaparmsverkur)
- aðgerðarverkur (verkur eftir undirbúning fistils)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða skurðlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Alofisel

Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar læknum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni.

Geymist við 15°C til 25°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Til að viðhalda réttu hitastigi skal ávallt geyma lyfið í pappáöskjunni til varnar gegn ljósi og raka og í flutningslátinu þar til rétt fyrir gjöf.

Ekki má geisla Alofisel eða sæfa á annan hátt.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Alofisel inniheldur

- Virka efnið er darvadstrocel sem samanstendur af stofnfrumum úr mönnum sem fengnar eru úr fituvef heilbrigðs fullorðins gjafa. Þær eru síðan ræktaðar (fjölgæð) á rannsóknarstofu og fást í styrkleikanum 5×10^6 frumur á hvern millilítra í hettuglössum sem hvert inniheldur 6 millilítra, þ.e. 30×10^6 frumur í hverju hettuglasi.
- Tvö hjálparefni eru notuð til að geyma frumurnar í: Annað þeirra er vökvi sem kallast „Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium“ og inniheldur næringarefni fyrir frumurnar

(amínósýrur, vítamín, sölt og kolvetni), hitt efnið er albúmín úr mönnum og er náttúrulegt prótein sem fyrirfinnst í mannlíkamanum.

Lýsing á útliti Alofisel og pakkningastærðir

Alofisel er stungulyf, dreifa. Við flutning mynda frumurnar hugsanlega botnfall í hettuglasinu og þurfa því blöndun að nýju. Þegar frumunum hefur verið blandað að nýju (með því að banka létt á hettuglasið) er Alofisel hvít til gulleit einsleit dreifa.

Alofisel er gefið í samræmi við þarfir hvers sjúklings. Stakur skammtur af Alofisel samanstendur af 4 hettuglögum úr gleri sem geymd eru í pappöskju, hvert hettuglas inniheldur 6 millilítra af Alofisel.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki

Kröfur um rekjanleika lyfja til frumumeðferðar skulu gilda. Til að tryggja rekjanleika skal geyma heiti lyfs, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Undirbúningur fyrir gjöf lyfsins

Alofisel má ekki sía eða gefa með grennri nál en 22G.

Rétt fyrir notkun skal blanda Alofisel á ný með því að banka létt á botn hettuglassins þar til einsleit dreifa myndast, forðast skal froðumyndun.

Lyfjagjöf

Rétt áður en Alofisel er gefið þarf að formeðhöndla fistilgöngin eins og hér segir:

- a) Ef seton-saumar eru til staðar þarf að fjarlægja þá.
- b) Staðsetja þarf innri opin. Til að gera það er ráðlagt að gefa inndælingu með 0,9% natríumklóríðlausn (9 mg/ml) gegnum ytri opin þar til hún kemur út um innri opin. Ekki má dæla öðrum efnum, svo sem vetnisperoxíði, metýlenbláma, jöðlausnum eða ofþrýstnum glúkósalausnum gegnum fistlana þar sem slík efni draga úr lífvænleika frumanna sem dæla á inn (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).
- c) Skafa þarf öll fistilgöng vandlega með málmsköfu, sér í lagi innri opin.
- d) Sauma þarf saman og loka innri opunum.

Eftir að formeðhöndlun fistilganganna er lokið skal gefa Alofisel samkvæmt tveimur eftirfarandi skrefum:

1. Undirbúningur

- a) Staðfesta skal aftur tíma: dagsetningu fyrningar Alofisel; síðan skal fjarlægja hettuglösinn úr ytri umbúðunum.
- b) Blandið frumunum á ný með því að banka létt á botn hettuglasanna þar til einsleitri dreifu er náð, forðist froðumyndun. Hvert hettuglas ætti að nota strax eftir endurböndun til að koma í veg fyrir að frumurnar sökkvi aftur til botns.
- c) Fjarlægið lokið af hettuglasinu, snúið hettuglasinu varlega á hvolf og dragið allt innihaldið varlega upp með sprautu og hefðbundinni nál, ekki grennri en 22G (sjá kafla 4.4).
- d) Skiptið út nálinni fyrir lengri nál, ekki grennri en 22G, til að komast að fyrirætluðum inndælingarstöðum. Til dæmis þarf að nota u.þ.b. 90 mm langa nál, eins og notuð er við mænudeyfingu.
- e) Eftir að frumum úr einu hettuglasi hefur verið dælt inn skal endurtaka skref (b), (c) og (d) fyrir hvert hettuglas fyrir sig.

2. Inndæling

Nota skal tvö hettuglös fyrir innri opin og hin tvö sem eftir eru til að sprauta eftir veggjum fistilganganna (um ytri opin). Til að koma í veg fyrir gjöf lyfsins í æð skal gera útsog (aspiration) eftir að nálaroddinum hefur verið stungið í fyrirhugaðan inndælingarstað.

- a) Inndæling umhverfis innri op fistilganganna: Stingið nálinni gegnum endaparmsopið og haldið áfram eins og hér segir:
 - Ef um eitt innra op er að ræða skal dæla innihaldi tveggja hettuglasa (hvort á eftir öðru) í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis staka innra opið.
 - Ef tvö innri op eru til staðar skal dæla innihaldi fyrsta hettuglassins í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis annað innra opið. Dælið síðan innihaldi annars hettuglassins í litlum skömmtum inn í vefinn umhverfis hitt innra opið.

- b) Inndæling meðfram vegg fistilganganna: Stingið nálinni inn gegnum ytri opin, og þegar inn í holrúm fistilsins er komið:
- Ef eitt ytra op er til staðar á að dæla innihaldi hvors hettuglass, þeirra tveggja sem eftir eru, í litlum skömmtum grunnt inn í vegginn eftir fistilgöngunum endilöngum þannig að lítið lag af frumudreifunni myndist.
 - Ef tvö eða þrjú ytri op eru til staðar á að dæla innihaldi beggja hettuglasanna sem eftir eru, skipt jafnt á milli samtengdu ganganna.

Aðferð við inndælingu meðfram vegg fistilganganna verður að taka mið af fyrri þekkingu á líffærafræði og svæðalýsingu fistilganganna í samræmi við rannsókn á eiginleikum fistilsins. Gangið úr skugga um að frumum sé ekki dælt inn í holrúm fistilganganna, til að forðast frumuleka.

Nuddið svæðið umhverfis ytri opin varlega í 20–30 sekúndur og hyljið ytri opin með dauðhreinsuðum umbúðum.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur komist í snertingu við Alofisel (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem smitandi úrgangi samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum.