

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alofisel 5 mln. ląstelių/ml injekcinė suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Darvadstrocelis – tai padaugintos žmogaus alogeninės mezenchiminės suaugusiųjų kamieninės ląstelės, išgautos iš riebalinio audinio (padaugintos riebalinės kamieninės ląstelės, pRKL).

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename flakone (6 ml tirpalo) yra 30 mln. ląstelių (pRKL) suspensijos, atitinkančios 5 mln. ląstelių/ml koncentraciją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Ląstelių suspensija gali būti nusėdusi ant flakono dugno nuosėdų pavidalu. Pakartotinai švelniai sumaišius tai yra baltos – gelsvos spalvos vienalytė suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alofisel skirtas sudėtingoms perianalinėms fistulėms gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems neaktyvia / mažo aktyvumo luminaline Krono liga, kai fistulės nepakankamai reaguoja į bent vieną įprastą arba biologinę terapiją. Alofisel reikia vartoti tik po fistulių kondicionavimo (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Alofisel turi skirti tik gydytojai specialistai, turintys patirties diagnozuojant ir gydant būkles, kurioms indikuojamas Alofisel.

Dozavimas

Vienoje Alofisel dozėje yra 120 mln. ląstelių, tiekiamų 4 flakonuose. Kiekviename flakone (6 ml suspensijos) yra 30 mln. ląstelių. Visą 4 flakonų turinį reikia suvartoti gydant iki dviejų vidinių angų ir iki trijų išorinių angų. Tai reiškia, kad 120 mln. ląstelių doze galima pagydyti iki trijų fistulių kanalų, kurie atsiveria į perianalinę sritį.

Pakartotinio gydymo Alofisel veiksmingumas ar saugumas neištirti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Turima mažai duomenų apie darvadstrocelio vartojimą senyviems žmonėms, tačiau, atsižvelgiant į tai, kad darvadstrocelio pagrindą sudaro ląstelės ir jis vartojamas vietiškai, nesitikima, kad darvadstrocelio naudos ir rizikos savybės vartojant senyviems pacientams skirsis nuo stebėto ne senyviems pacientams. Todėl senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų ar inkstų funkcija

Duomenų apie darvadstrocelio vartojimą pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, neturima, tačiau, atsižvelgiant į tai, kad darvadstrocelio pagrindą sudaro ląstelės ir jis vartojamas vietiškai, nesitikima, kad darvadstrocelio naudos ir rizikos savybės vartojant pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, skirsis nuo stebėto tų sutrikimų neturintiems pacientams. Todėl pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Darvadstrocelio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Skirtas injekcijai į fistulinio kanalo audinį chirurginėje aplinkoje, anestezijos (bendrosios ar regioninės (žr. 4.4 skyrių)) metu, kaip aprašyta toliau.

Laikantis sudėtingų perianalinių fistulių gydymo standartų, prieš gydant būtina charakterizuoti paciento fistules. Mažiausiai 2-3 savaitės prieš vartojimo dieną rekomenduojama atlikti parengiamąją chirurginę procedūrą (taikant anesteziją) fistulės anatomijai (esamų fistulių ir angų skaičiui), topografijai (paplitimui ir santykiui su sutraukiamaisiais ar kitais dubens raumenimis), galimoms susijusioms komplikacijoms (pvz., abscesams) ir tam, ar vietinė gleivinės liga yra švelnios formos arba neaktyvi, nustatyti. Rekomenduojama metaline kiurete intensyviai išgrandyti visus fistulių kanalus, svarbiausią dėmesį skiriant vidinių angų sritims. Jeigu yra abscesų, būtina įpjauti bei drenuoti ir, jei reikia, pagal įprastas chirurgines procedūras panaudoti tamponus. Prieš skirdamas Alofisel, chirurgas privalo įsitikinti, kad nėra abscesų.

Prieš pat Alofisel vartojimą, fistulių kanalai turi būti kondicionuojami taip, kaip nurodyta toliau.

- a) jei yra, esami tamponai turi būti pašalinti;
- b) nustatoma vidinių angų vieta. Tam rekomenduojama per išorines angas įšvirkšti 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalo, kol jis išbėga pro vidines angas. Jokių kitų medžiagų, pvz., vandenilio peroksido, metileno mėlio, jodo tirpalų arba hipertonių gliukozės tirpalų, švirkšti pro fistulių kanalus neleidžiama, nes šios medžiagos kenkia numatomų švirkšti ląstelių gyvybingumui (žr. 4.4 skyrių ir 4.5 skyrių);
- c) metaline kiurete intensyviai išgrandomi visų fistulių kanalai, svarbiausią dėmesį skiriant vidinių angų sritims;
- d) vidinės angos sandariai užsiuvamos.

Kondicionavus fistulių kanalus, Alofisel turi būti vartojamas toliau nurodytais dviem veiksmais.

1. Pasiruošimas
 - a) Pakartotinai patvirtinami Alofisel injekcinės suspensijos tinkamumo laikas (data); tuomet flakonai išimami iš išorinės dėžutės.
 - b) Ląstelių suspensija sumaišoma švelniai stuksenant į flakonų dugną, kol susidaro vienalytė suspensija, stengiantis, kad nesusidarytų burbuliukai. Kiekvieną flakoną reikia panaudoti iškart po sumaišymo, kad ląstelės nespėtų vėl nusėsti.
 - c) Nuimamas flakono dangtelis, flakonas švelniai apverčiamas dugnu į viršų ir visas turinys atsargiai įtraukiamas į švirkštą įprasta, ne plonesne nei 22G adata (žr. 4.4 skyrių).
 - d) Adata pakeičiama ilgesne adata (taip pat ne plonesne nei 22G), kad būtų galima pasiekti norimas injekcijos vietas. Pavyzdžiui, naudojama maždaug 90 mm ilgio spinalinei nejautrai skirta adata.

- e) Sušvirškus ląsteles iš vieno flakono, iš eilės pakartojami b, c ir d veiksmi su kitais flakonais.

2. Injekcija

Du flakonai turi būti suvartojami vidinėms angoms, o du likę – injekcijai palei fistulių kanalų sienelės (per išorines angas). Iškart po adatos galiuko įdūrimo į kiekvieną norimą injekcijos vietą šiek tiek įsiurbiamo, kad nebūtų suleidžiama į kraujagyslę.

- a) Injekcija į vidines fistulių kanalų angas: adata įkišama pro išeinamąją angą ir daroma taip:
- jeigu yra viena vidinė anga, kiekvieno iš dviejų flakonų (vieno paskui kitą) turinys mažomis dalimis sušvirškščiama į vidinę angą supantį audinį;
 - jeigu yra dvi vidinės angos, pirmojo iš dviejų flakonų turinys mažomis dalimis sušvirškščiama į pirmąją vidinę angą supantį audinį. Tada antrojo flakono turinys mažomis dalimis sušvirškščiama į antrąją vidinę angą supantį audinį;
- b) injekcija palei fistulių kanalų sienelės: adata įkišama pro išorines angas ir fistulių spindyje:
- jeigu yra viena išorinė anga, kiekvieno iš likusių dviejų flakonų turinys mažomis ląstelių suspensijos dalimis sušvirškščiama į audinio sienelių paviršių išilgai fistulės kanalo;
 - jeigu yra dvi ar trys išorinės angos, likusių dviejų flakonų turinys sušvirškščiama tolygiai paskirstant tarp atitinkamų kanalų.
- Injekcijų išilgai fistulių kanalų sienelių procedūra turi būti atliekama remiantis išankstinėmis žiniomis apie fistulių kanalų anatomiją ir topologiją, nustatytą atliekant fistulių charakterizavimą. Pasirūpinkite nešvirškšti ląstelių fistulių kanalų spindyje, kad nebūtų ląstelių nuotėkio.

Švelniai pamasazuokite sritį aplink išorines angas 20–30 sekundžių ir uždenkite išorines angas steriliais tvarščiais.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas šiam vaistiniam preparatui, galvijų serumui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Alofisel gali būti gentamicino arba benzilpenicilino ir streptomicino pėdsakų. Į tai reikia atsižvelgti, kai žinoma, kad pacientams pasireiškia padidėjęs jautrumas šios klasės antibiotikams.

Vietinė nejautra nerekomenduojama, nes nežinomas lokaliųjų anestetikų poveikis švirškščiama ląstelėms (žr. 4.2 skyrių).

Išskyrus 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalą, prieš Alofisel injekciją, jos metu ir po jos pro fistulių kanalus neleidžiama švirškšti jokių kitų medžiagų (pvz. vandenilio peroksido, metileno mėlio, jodo tirpalų arba hipertonių gliukozės tirpalų) (žr. 4.2 skyrių ir 4.5 skyrių), nes šios gali pakenkti ląstelių gyvybingumui, todėl sumažintų gydymo veiksmingumą.

Alofisel skiriamas tik injekcijoms į fistulinį kanalo audinį, kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Alofisel negalima švirškšti plonesne nei 22G adata. Plonesnės adatos injekcijos metu gali suardyti ląsteles ir pakenkti jų gyvybingumui, todėl sumažintų gydymo veiksmingumą.

Kadangi Alofisel yra gyvų kamieninių ląstelių terapija, jo negalima sterilizuoti, todėl jame gali būti užkrėstos biologinės medžiagos, nors rizika laikoma maža ir gamybos metu yra kontroliuojama. Po vartojimo pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia infekcijos simptomų.

Kondicionavimo reakcijos

Fistulių kondicionavimas siejamas su proktalgija ir procedūros keliamu skausmu (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vivo sąveikos tyrimų neatlikta.

In vitro sąveikos tyrimai parodė, kad Alofisel ląstelių gyvybingumui ir imunomoduliacinei funkcijai nekenkia įprastinių vaistinių preparatų nuo Krono ligos (infliksimabo, metotreksato ir azatioprino) kliniškai reikšmingos koncentracijos.

Išskyrus 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalą, prieš Alofisel injekciją, jos metu ir po jos pro fistulių kanalus neleidžiama švirkšti jokių kitų medžiagų (pvz. vandenilio peroksido, metileno mėlio, jodo tirpalų arba hipertonių gliukozės tirpalų) (žr. 4.2 skyrių ir 4.4 skyrių), ir nerekomenduojama taikyti vietinę nejautrą, nes jų poveikis švirkščiamoms ląstelėms nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie darvadstrocelio vartojimą nėštumo metu nėra.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Darvadstrocelio nerekomenduojama vartoti nėščiosioms ir kontracepcijos nenaudojančioms vaisingoms moterims.

Žindymas

Dėl atsargumo, darvadstrocelio nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Darvadstrocelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias vartojant tiriamąjį vaistinį preparatą pasireiškęs šalutinis poveikis yra analinis abscesas (Alofisel: 19,4% pacientų; kontrolinė grupė: 13,7% pacientų), proktalgija (Alofisel: 14,6% pacientų; kontrolinė grupė: 11,8% pacientų) ir analinė fistulė (Alofisel: 10,7% pacientų; kontrolinė grupė: 7,8% pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas pagal klinikinių tyrimų patirtį ir pateiktas pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotos pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnos	Analinis abscesas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnos	Proktalgija*
	Dažnos	Analinė fistulė
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnos	Procedūros skausmas*

*Kondicionavimo reakcijos, pasireiškiančios iki septynių dienų po fistulių išvalymo, skirto vaistinio preparato vartojimui.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Analinis abscesas

Iki 52 savaitės atitinkamai Alofisel ir kontrolinėje grupėje 20 (19,4%) ir 14 (13,7%) pacientų patyrė 21 ir 19 analinių abscesų nepageidaujamų reiškinių, iš kurių 4 ir 5 reiškiniai atitinkamose grupėse buvo sunkūs (po 3,9% pacientų abiejose grupėse). Iki 104 savaitės atitinkamai Alofisel ir kontrolinėje grupėje 15 (14,6%) ir 8 (7,8%) pacientai patyrė 15 ir 9 analinių abscesų sunkių nepageidaujamų reiškinių.

Proktalgija

Iki 52 savaitės atitinkamai Alofisel ir kontrolinėje grupėje 15 (14,6%) ir 12 (11,8%) pacientų patyrė 20 ir 17 proktalgijos nepageidaujamų reiškinių, kurių nė vienas nė vienoje grupėje iki 104 savaitės nebuvo sunkus. Alofisel grupėje didelio intensyvumo proktalgijos reiškinių pacientai nepatyrė, o kontrolinėje grupėje 3,9% patyrė 4 reiškiniai.

Analinė fistulė

Iki 52 savaitės atitinkamai Alofisel ir kontrolinėje grupėje 11 (10,7%) ir 8 (7,8%) pacientai patyrė 12 ir 8 analinių fistulių nepageidaujamus reiškiniai, kurių nė vienas nebuvo sunkus. Iki 104 savaitės atitinkamai Alofisel ir kontrolinėje grupėje 5 (4,9%) ir 1 (< 1,0%) pacientas patyrė 5 ir 1 analinių fistulių sunkų nepageidaujamą reiškinį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie perdozavimo atvejus nepranešta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: {dar nepriskirta}, ATC kodas: {dar nepriskirtas}.

Veikimo mechanizmas

Darvadstrocelio sudėtyje yra padaugintų riebalinių kamieninių ląstelių (pRKL), kurios uždegimo vietose turi imunomoduliacinį ir priešuždegiminį poveikį.

Analinės fistulės paprastai būna perianalinės odos paviršiaus įplėšos, penetruojančios į žarnų spindį, ir joms būdingas vietinis uždegimas, kurį paūmina bakterinės infekcijos ir užteršimas išmatomis.

Uždegimo srityje vyksta aktyvintų limfocitų infiltracija ir lokaliai išsiskiria uždegiminiai citokinai.

Uždegiminiai citokinai, ypač aktyvintų imuninių ląstelių (t. y. limfocitų) išskiriami IFN- γ , aktyvina pRKL. Aktyvintos pRKL slopina aktyvintų limfocitų proliferaciją ir sumažina uždegimą skatinančių

citokinių išskyrimą. Imuniteto reguliavimo veikla sumažina uždegimą, todėl audiniai aplink fistulės kanalą gali sugyti.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrime „ADMIRE-CD” 63 iš 103 pRKL gydytų pacientų populiacijos gydymo pradžioje ir 12-ąją savaitę buvo tirti donorui specifiniams antikūnams (DSA) nustatyti. 12-ąją savaitę 23 iš 63 (36%) pacientų nustatyta antidonorinių antikūnų gamyba. Iš 12-ąją savaitę DSA turinčių pacientų iki 52 savaitės DSA nebeturėjo 7 iš 23 (30%) pacientų. Nuo 12 iki 52 savaitės stebėta, kad *de novo* DSA antikūnų nebesusidarė. Tiriamųjų pogrupyje iki 52-osios savaitės ryšio tarp DSA tyrimo rezultatų ir saugumo ar veiksmingumo nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas

Alofisel veiksmingumas buvo vertinamas tyrime „ADMIRE-CD”. Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti Alofisel veiksmingumą ir saugumą gydant sudėtingas perianalines Krono liga sergančių pacientų fistules.

Buvo atsitiktinai atrinkta 212 pacientų ir 205 pacientams santykiu 1:1 buvo lokaliai suleista 120 mln. ląstelių Alofisel arba placebo. Pacientams buvo diagnozuota šlapiuojančių komplikuoatų perianalinių fistulių, nepakankamai reagavusių į bent vieną iš šių gydymo būdų: gydymą antibiotikais, imunitetą slopinančiais vaistais preparatais arba anti-TNF. Tyrimo metu buvo leidžiama lygiagrečiai vartoti pastovią dozę imunitetą slopinančių vaistinių preparatų (18% pacientų), anti-TNF (33%) arba jų abiejų (28%).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo kombinuotoji remisija 24 savaitę po tyrimo gydymo, apibrėžiama kaip visų gydytų fistulių klinikinis užsivėrimas (šlapiavimo nebuvimas lengvai spaudžiant pirštu) ir sankauptų (> 2 cm) nebuvimas, patvirtinamas koduotu centralizuotu magnetinio rezonanso tyrimu (MRT). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo apibrėžiamos kaip klinikinė remisija (visų gydytų fistulių klinikinis užsivėrimas) ar reakcija į gydymą (bent 50% visų gydytų fistulių klinikinis užsivėrimas) 24 savaitę. Be to, buvo atliktas ilgalaikis tolesnis stebėjimas iki 52 savaitės.

	Alofisel grupė (Alofisel ir standartinė prižiūra*) N = 103	Kontrolinė grupė (Placebas ir standartinė prižiūra*) N = 102	P vertė
Kombinuotoji remisija 24 savaitę (% pacientų)	52	35	0,019
Kombinuotoji remisija 52 savaitę (% pacientų)	56	38	0,009

* Įskaitant abscesų drenažą, tamponų uždėjimą / nuėmimą, grandymą, vidinių angų susiuvimą ir medicininį gydymą.

Pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai rodo, kad klinikinę remisiją 24 savaitę patyrusių pacientų Alofisel grupėje buvo 55%, o kontrolinėje grupėje-42% (p = 0,052), o reakcijos į gydymą rodikliai atitinkamai buvo 69% ir 55% (p = 0,039).

Klinikinę remisiją 52 savaitę patyrusių pacientų Alofisel grupėje buvo 59%, o kontrolinėje grupėje-41% (p = 0,012), o reakcijos į gydymą rodikliai atitinkamai buvo 66% ir 55% (p = 0,114). Iš riboto skaičiaus tiriamųjų, kurie toliau stebėti iki 104 savaitės, klinikinę remisiją 104 savaitę patyrusių pacientų Alofisel grupėje buvo 56%, o kontrolinėje grupėje-40%.

Alofisel grupėje pacientų, kurie 24 savaitę patyrė kombinuotą remisiją, o vėliau iki 52 savaitės atsirado analinių abscesų / analinių fistulių, buvo 2,9% (3/103), o pacientų, kurie 24 savaitę nepatyrė bendros remisijos, o vėliau iki 52 savaitės atsirado analinių abscesų / analinių fistulių, buvo 9,7% (10/103).

Kontrolinėje grupėje pacientų, kurie 24 savaitę patyrė kombinuotą remisiją ir iki 52 savaitės atsirado analinių abscesų / analinių fistulių, buvo 4,9% (5/102), o pacientų, kurie 24 savaitę nepatyrė bendros remisijos ir iki 52 savaitės atsirado analinių abscesų / analinių fistulių, buvo 2,9% (3/102).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Alofisel tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis apie analinės fistulės gydymą (informaciją apie vartojimą vaikams žr. 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Produktasskirtas vietinei injekcijai.

Numatomas klinikinis darvadstrocelio vartojimo būdas yra toks, kad įprasti farmakokinetikos (absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos) tyrimai netaikomi.

Buvo atlikti biologinio pasiskirstymo tyrimai pagal ikiklinikinius modelius, kuriais siekta įvertinti pRKL išlikimą injekcijos vietoje ir galimą jų migravimą į kitus audinius ar organų sistemas. Po perianalinės ir intrarektalinės žmogaus pRKL injekcijos žiurkėms be užkrūčio liaukos, ląstelės tiesiojoje ir tuščiojoje žarnose injekcijos vietoje išliko bent 14 dienų ir buvo nebeaptinkamos po 3 mėnesių. Jokiuose po 3 arba 6 mėnesių tirtuose audiniuose pRKL nebuvo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Darvadstrocelio toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų atlikta nebuvo, nes ikiklinikiniai biologinio pasiskirstymo tyrimai po pRKL vartojimo įvairiais būdais neparodė jokio pRKL judėjimo ir patekimo į dauginimosi organus.

Ex vivo padauginimo poveikis ląstelių genetiniam stabilumui įvertintas *in vitro* ir nenustatyta jokio kancerogeniškumo potencialo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dulbecco modifikuota *Eagle* terpė (DMET) (kurioje yra aminorūgščių, vitaminų, druskų ir angliavandenių).

Žmogaus albuminas.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

72 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti 15 °C-25 °C temperatūroje.

Visada laikykite vaistinį preparatą išorinėje dėžutėje ir siuntimo dėžėje iki jo vartojimo, kad būtų palaikoma reikiama temperatūra.

Laikykite talpyklę toliau nuo šilumos ir tiesioginės šviesos šaltinių ir neatšaldykite bei neužšaldykite. Negalima švitinti ar kitaip sterilizuoti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali naudojimo, vartojimo ar implantavimo įranga

Alofisel tiekiamas kaip viena gydymo dozė 4-iose I tipo stiklo flakonuose. Kiekviename flakone yra 6 ml pRKL suspensijos, jis užkimštas guminiu kamšteliu ir nuplėšiamu apsauginiu gaubteliu. Flakonai sudėti kartoninėje dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Alofisel negalima filtruoti ar vartoti naudojant plonesnę nei 22G adatą (žr. 4.4 skyrių). Prieš pat vartojimą Alofisel reikia sumaišyti švelniai stuksenant į flakonų dugną, kol susidaro vienalytė suspensija, stengiantis, kad nesusidarytų burbuliukų. Daugiau informacijos apie Alofisel vartojimą žr. 4.2 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1261/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. kovo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

TIGENIX, S.A.U.

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

TIGENIX, S.A.U.

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Alofisel platinimą kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus. Mokomosios programos paskirtis – suteikti informacijos, kaip teisingai vartoti preparatą, kad būtų kuo mažesnė gydymo klaidų rizika ir padidėtų informuotumas apie galimą infekcinių ligų sukėlėjų perdavimą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Alofisel, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali tvarkyti ir skirti Alofisel, būtų prieinamas sveikatos priežiūros specialistams skirtas mokomasis paketas.

- **Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje mokomojoje medžiagoje** turi būti:
 - preparato charakteristikų santrauka;
 - gairės vaistininkams su nurodymais, kaip tinkamai priimti ir laikyti Alofisel;
 - vaizdo medžiaga chirurgams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems ruošiant ir suleidžiant Alofisel;
 - gairės chirurgams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kuriose aprašytas vartojimo būdas;
 - gairės sveikatos priežiūros specialistams su informacija apie mikrobu atsiradimą ir patarimais, ko imtis nustačius infekcinių ligų sukėlėjų augimą.
- Joje turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - atitinkama informacija apie gydymo klaidų riziką ir infekcinių ligų sukėlėjų perdavimą ir kaip tai sumažinti, įskaitant priėmimo, laikymo ir vartojimo nurodymus (t. y. fistulių kondicionavimas, pasiruošimas ir injekcija).
 - Nurodymai, kaip elgtis įvykus gydymo vaistais klaidai arba užkrėtus infekcinių ligų sukėlėjais.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Norint toliau stebėti „Alofisel“ veiksmingumą, Registruotojas turi pateikti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo Cx601-0303, kuriuo tiriamas vienkartinės Cx601 dozės poveikis Krono liga sergančių pacientų komplikuotoms perianalinėms fistulėms gydyti, rezultatus.	Galutinė ataskaita EMA: 2022 m. 2-as arba 3-as ketv.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alofisel 5 mln. ląstelių/ml injekcinė suspensija
darvadstrocelis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šiame vaiste yra žmogaus ląstelių. Kiekviename flakone yra 6 ml suspensijos, kuriame yra 30 mln. darvadstrocelio ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: *Dulbecco* modifikuota *Eagle* terpė (DMET) ir žmogaus albuminas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija

1 dozė sudaro 4 flakonai po 6 ml (iš viso 24 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Injekcija

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {XXXX-XX-XX, XX:XX CET}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 15 °C-25 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Laikyti vaistą išorinėje dėžutėje.

Nešvitinti ar kitaip sterilizuoti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1261/001

13. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

STIKLINIS FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Alofisel 5 mln. ląstelių/ml injekcinė suspensija
darvadstrocelis
Injekcija

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {XXXX-XX-XX, XX:XX CET}

4. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serijs {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6 ml
30 mln. ląstelių

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Alofisel 5 mln. ląstelių/ml injekcinė suspensija darvadstrocelis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba chirurgą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į chirurgą arba gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Alofisel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Alofisel
3. Kaip vartoti Alofisel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Alofisel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Alofisel ir kam jis vartojamas

Alofisel – tai vaistas, vartojamas sudėtingoms perianalinėms fistulėms gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems Krono liga (žarnyno uždegimą sukeliančia liga), kai kiti ligos simptomai kontroliuojami arba yra mažo intensyvumo. Perianalinės fistulės – tai nenormalūs kanalai, jungiantys apatinės žarnyno dalis (tiesiąją žarną ir išangę) ir odą šalia išangės, dėl kurių prie išangės atsiranda viena ar kelios angos. Perianalinės fistulės apibūdinamos kaip sudėtingos, jeigu turi keletą kanalų ir angų, jeigu yra giliai kūne arba yra susijusios su kitomis komplikacijomis, pvz., pūlių (užkrėstas skystis, dar vadinamas abscesais) sankaupomis. Perianalinės fistulės gali sukelti skausmą, sudirginimą ir pūlių tekėjimą pro atsivėrimus odoje.

Alofisel vartojamas tada, kai fistulės pakankamai nereagavo į ankstesnį gydymą. Suleidus šalia perianalinių fistulių Alofisel sumažina jų uždegimą, padidindamas jų sugijimo tikimybę.

Alofisel vartojamas tinkamai paruošus fistulę, žr. 3 skyrių.

Alofisel veiklioji medžiaga yra darvadstrocelis, kurį sudaro kamieninės ląstelės, paimtos iš sveiko suaugusio donoro riebalinio audinio (vadinamosios alogeninės kamieninės ląstelės), ir po to užaugintos laboratorijoje. Suaugusiųjų kamieninės ląstelės yra tam tikro tipo ląstelės, kurių yra daugelyje suaugusiųjų audinių ir kurių pagrindinė paskirtis yra taisyti audinį, kuriame jų yra.

2. Kas žinotina prieš vartojant Alofisel

Jums negalima vartoti Alofisel

- jeigu yra alergija Alofisel, galvijų serumui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš gydymą Alofisel, pasitarkite su gydytoju arba chirurgu.

Alofisel gali būti gentamicino arba benzilpenicilino ir streptomicino (antibiotikų) pėdsakų. Į tai turi būti atsižvelgta, jeigu esate alergiški šiems antibiotikams, nes jie naudojami šio vaisto gamyboje.

Alofisel yra gyvų ląstelių vaistas, todėl galutinio preparato negalima sterilizuoti. Preparatas tikrinamas įvairiais jo gamybos etapais, įsitikinant, kad jame nėra užkrato. Kadangi paskutinis patikrinimas atliekamas prieš pat išsiunčiant Alofisel į ligoninę, jo rezultatai nėra žinomi, kai preparatas duodamas Jums. Mažai tikėtina atveju, kai rezultatai parodo infekciją, Jus gydantys asmenys bus informuoti ir praneš Jums, ar reikia atlikti laboratorinių tyrimų infekcijai gydyti. Jeigu po procedūros pasijusite sunegalavę arba karščiuosite, prašome kuo greičiau pranešti gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes galima nauda ir rizika nežinomos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju / chirurgu. Gydyti Alofisel nerekomenduojama nėštumo ir žindymo metu. Vaisingos moterys gydymo Alofisel metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alofisel neturėtų pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti arba naudotis įrankiais ar mašinomis.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti Alofisel

Likus 2-3 savaitėms prieš Alofisel vartojimą Jūs galėsite būti konsultuojami chirurgo. Toliau pateikta informacija susijusi su Alofisel vartojimo diena.

Alofisel yra injekuojamas chirurgo į fistulinio kanalo audinį.

Rekomenduojama dozė yra 120 mln. ląstelių.

Prieš gydant Alofisel Jums bus atlikta nejautra.

Atlikęs nejautros procedūrą (bendrąją arba regioninę nejautrą) chirurgas:

- išvalys fistules druskos tirpalu ir pašalins visą surandėjusį audinį;
- susiūs vidines fistulių angas;
- suleis Alofisel. Pusė dozės bus suleista į audinį aplink vidines fistulių angas, o pusė į fistulių sienelių audinius;
- švelniai pamasauos fistulės angos šalia išangės sritį 20–30 sekundžių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba chirurgą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikras gydymo Alofisel šalutinis poveikis yra susijęs su fistulių valymo procesu. Paprastai tas šalutinis poveikis gana silpnas ir praeina per kelias dienas po fistulių valymo procedūros.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- analinis (išangės) abscesas;

- analinė fistulė;
- proktalgija (tiesiosios žarnos ar išangės skausmas);
- procedūros skausmas (skausmas po fistulės valymo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba chirurgui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Alofisel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C ir ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Laikykite vaistą kartoninėje dėžutėje.

Alofisel negalima švitinti arba kitaip sterilizuoti.

Kadangi šis vaistas bus vartojamas chirurginės operacijos metu, ligoninės darbuotojai yra atsakingi už tinkamą vaisto laikymą prieš jo naudojimą ir naudojimo metu bei už tinkamą jo pašalinimą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alofisel sudėtis

- Alofisel veiklioji sudedamoji medžiaga yra darvadstrocelis, kurį sudaro žmogaus kamieninės ląstelės, gautos iš sveiko suaugusio donoro riebalinio audinio, kurios paskui išauginamos (padauginamos) laboratorijoje ir pateikiamos 5 mln. ląstelių mililitre koncentracija flakonuose, kuriuose yra po 6 ml, t. y. 30 mln. ląstelių.
- Ląstelės laikomos dviejose pagalbinėse medžiagose: viena yra skystis, vadinamas Dulbecco modifikuota Eagle terpe, kuriame yra ląstelių maistinės medžiagos (aminorūgštys, vitaminai, druskos ir angliavandeniai), o kita – žmogaus albuminas, t. y. natūralus žmogaus organizmo baltymas.

Alofisel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Alofisel yra injekcinė suspensija. Vežant ląstelės gali būti nusėdusios ant flakonų dugno kaip nuosėdos ir jas reikia sumaišyti. Sumaišius ląsteles (lengvai pastuksenant ranka), Alofisel tampa baltos – gelsvos spalvos vienalyte suspensija.

Alofisel tiekiamas atskiriems pacientams. Atskirą Alofisel dozę sudaro 4 stikliniai flakonai, sudėti į kartoninę dėžutę, kuriuose yra po 6 ml Alofisel.

Registruotojas

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <MMMM m.-mėnesio mėn.>

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.