

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alofisel 5 miljun ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Darvadstrocel hu ċelluli staminali adulti alloġeneiċi mesenkimali umani estratti mit-tessut adipożu (ċelloli staminali adipożi mkabbra – eASC, expanded adipose stem cells).

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett fiħ suspensjoni ta' 30 miljun ċellola (eASC) f' soluzzjoni ta' 6 ml, li tikkorrispondi għal koncentrazzjoni ta' 5 miljun ċellola/mL

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni.

Is-suspensjoni ta' ċelloli tista' tkun nizlet fil-qiegħ tal-kunjett u ffurma sediment. Wara s-suspensjoni mill-ġdid bil-mod, il-prodott ikun suspensjoni omogenea bajda fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Alofisel hu indikat għat-trattament ta' fistuli perianali kumplessi f'pazjenti adulti li għandhom il-marda ta' Crohn luminali mhux attiva/attiva b'mod hafif, meta l-fistuli jkunu wrew rispons inadegwat għal tal-inqas terapija konvenzjonali jew bijoloġika waħda. Alofisel għandu jintuża biss wara l-ikkundizzjonar tal-fistuli, (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Alofisel għandu jingħata biss minn tobbja speċjalizati b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Alofisel.

Pożoloġija

Doża waħda ta' Alofisel tikkonsisti f' 120 miljun ċellola furniti f' 4 kunjetti. Kull kunjett fiħ 30 miljun ċellola f' suspensjoni ta' 6 mL. Il-kontenut shiħ tal-4 kunjetti jrid jingħata għat-trattament ta' mhux aktar minn żewġ fethiet interni u ta' mhux aktar minn tliet fethiet esterni. Dan ifisser li b' doża ta' 120 miljun ċellola hu possibbli li jiġu ttrattati massimu ta' tliet passaġġi tal-fistuli li jinfethu saż-zona perianali.

L-effikaċja jew bis-sigurtà tal-amminisstrazzjoni ta' Alofisel b'mod ripetut ma gietx stabbilita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Data dwar l-użu ta' darvadstrocel fil-popolazzjoni anzjana hi limitata, madankollu, minhabba n-natura bbażata fuq iċ-ċelloli ta' darvadstrocel u r-rotta ta' amministrazzjoni lokali tiegħu, mhux mistenni li l-profil ta' bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' darvadstrocel f'pazjenti anzjani jkun differenti minn dak osservat f'pazjenti mhux anzjani. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi

M'hemmx data dwar l-użu ta' darvadstrocel f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, madankollu, minhabba n-natura ċellulari ta' darvadstrocel u r-rotta ta' amministrazzjoni lokali tiegħu, mhux mistenni li l-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' darvadstrocel f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi ikun differenti minn dak osservat f'pazjenti li m'għandhomx insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' darvadstrocel fit-tfal u adolexxenti minn età ta' 0 sa 17-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal injezzjoni fit-tessut tal-passaġġ tal-fistula f'ambjent kirurġiku taħt anestezija (ġenerali jew reġjonali (ara Sezzjoni 4.4)) kif deskritt hawn taħt.

F'konformità mal-istandards għall-immaniġġjar ta' fistuli perianali kumpleksi, il-karatterizzazzjoni tal-fistuli tal-pazjent hi meħtieġa qabel it-trattament. Huwa rakkomandat li mill-inqas ġimġatejn sa 3 ġimġat qabel il-jum tal-amministrazzjoni, titwettaq operazzjoni ta' preparazzjoni li tkun tinkludi esplorazzjoni (taħt anestezija) tal-anatomija tal-fistula (in-numru ta' fistuli u fethiet ezistenti), tat-topografija (il-firxa u r-relazzjoni mal-isfinteriċi u ma' muskoli pelviċi oħrajn), tal-potenzjal ta' kumplikazzjonijiet assoċjati (bħal pereżempju axnessi) u jekk il-marda mukosali lokali hi ħafifa jew inattiva. Huwa rakkomandat curettage (rakkament b'*curette*) vigoruż tal-passaġġi tal-fistula kollha, b'enfasi speċjali fuq iż-żoni tal-fethiet interni, bl-użu ta' *curette* metallika. F'każ ta' axness, ikun meħtieġ incizjoni u drenagg, u għandhom jitpoġġew setons, jekk xierqa, f'konformità mal-proċeduri kirurġiċi ta' rutina. Qabel ma jiskeda l-amministrazzjoni ta' Alofisel, il-kirurgu għandu jiżgura li m'hemm l-ebda axnessi preżenti.

Immedjatament qabel l-amministrazzjoni ta' Alofisel, il-passaġġi tal-fistula għandhom jiġu kkundizzjonati kif ġej:

- a) jekk ikun hemm setons, dawn għandhom jitneħħew
- b) Identifika l-post tal-fethiet interni. Għal dan, hija rakkomandata injezzjoni ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn ġol-fethiet esterni sakemm toħroġ minn ġol-fethiet interni. L-injezzjoni ta' sustanza oħra minn ġol-passaġġi tal-fistula, bħal pereżempju hydrogen peroxide, methylene blue, soluzzjonijiet tal-jodju, soluzzjonijiet tal-hypertonic glucose mhumiex permessi, billi dawn l-aġenti jikkompromettu l-vijabilità taċ-ċelloli li jridu jiġu injettati (ara Sezzjoni 4.4. u Sezzjoni 4.5).
- c) Aġġmel curettage (rakkament bi *curette*) vigoruż tal-kanali tal-fistula kollha, b'enfasi speċjali fuq iż-żoni tal-fethiet interni, bl-użu ta' *curette* metallika.
- d) Is-sutura għalqet il-fethiet interni.

Wara l-ikkundizzjonar tal-kanali tal-fistula, Alofisel għandu jingħata skont iż-żewġ passi segwenti:

1. Preparazzjoni
 - a) Il-perjodu ta' żmien ta' skadenza: id-data meta Alofisel għandu jerġa' jiġi kkonfermat; il-kunjetti għandhom imbagħad jitneħħew mill-ippakkjar ta' barra
 - b) Issospendi ċ-ċelloli mill-ġdid billi ttektek il-qieġ tal-kunjetti bil-mod sakemm tinkiseb suspensjoni omogena, b'hekk jiġi evitat l-iffurmar ta' bzieaq. Kull

kunjett għandu jintuża immedjatement wara s-suspensjoni mill-ġdid biex jiġi evitat li ċ-ċelloli jergħu jiffurmaw sediment.

- c) Nehhi t-tap mill-kunjett, bil-mod dawwar il-kunjett rasu 'l isfel u bil-mod aspira l-kontenut kollu bl-użu ta' siringa b'labra konvenzjonali mhux irqaq minn 22G (*ara Sezzjoni 4.4. Twissijiet Speċjali u Prekawzjonijiet għall-Użu*).
- d) Issostitwixxi l-labra b'wahda itwal, ukoll mhux irqaq minn 22G, biex tilhaq is-siti intenzjonati tal-injezzjoni. Pereżempju, hi meħtieġa labra ta' madwar 90 mm tul għall-anestesija fis-sinistra.
- e) Irrepeti l-passi (b), (c) u (d) għal kull kunjett wara xulxin wara li jkun għew injezzjoni ċ-ċelloli minn kunjett wiehed.

2. Injezzjoni

Tnejn mill-kunjetti għandhom jintużaw għall-fethiet interni u t-tnejn li jkun baqa' għall-injezzjoni mal-ħajt tal-passaġġ tal-fistula (minn ġol-fethiet esterni). Wara li ddahhal it-tarf tal-labra f'kull sit intenzjonat għall-injezzjoni, aghmel aspirazzjoni żgħira biex tevita l-ghoti intravaskulari.

- a) Injezzjoni madwar il-fethiet interni tal-passaġġi tal-fistuli: dahhal il-labra mill-anus u pproċedi kif ġej:
 - Jekk hemm fetha interna wahda, injetta l-kontenut ta' kull wiehed miż-żewġ kunjetti (wiehed wara l-iehor) f'depoziti żgħar fit-tessut madwar il-fetha interna wahda.
 - Jekk ikun hemm żewġ fethiet interni, injetta l-kontenut tal-ewwel żewġ kunjetti f'depoziti żgħar fit-tessut madwar wahda mill-fethiet interni. Imbagħad injetta l-kontenut tat-tieni kunjett f'depoziti żgħar fit-tessut madwar it-tieni fetha interna.

- b) Injezzjoni tul il-ħajt tal-passaġġi tal-fistula: dahhal il-labra ġol-fethiet esterni u minn għewwa l-lumen tal-fistuli:
 - Jekk hemm fetha esterna wahda, injetta separatament il-kontenut ta' kull wiehed mill-kunjetti li jibqa' b'mod superfiċjali fil-ħajt tat-tessut tul il-kanali tal-fistula, billi tagħmel depoziti żgħar tas-suspensjoni ċellulari.
 - Jekk ikun hemm żewġ fethiet esterni jew tlieta, injetta l-kontenut taż-żewġ kunjetti li jibqa' b'mod ugwali bejn il-passaġġi assoċjati.Il-proċedura għall-injezzjoni tul il-ħitan tal-kanali tal-fistula għandha ssir skont għarfien miksub qabel dwar l-anatomija u t-topoloġija tal-kanali tal-fistula, kif ġie ddeterminat matul il-karatterizzazzjoni tal-fistuli. Żgura li ċ-ċelloli mhumieq injezzjoni fil-lumen tal-passaġġi tal-fistula biex tevita t-tnixxija ta' ċelloli.

Immassaġġja għentiment iż-żona madwar il-fethiet esterni għal 20–30 sekonda u għatti l-fethiet esterni b'faxxa sterili.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għall-prodott, serum bovin jew kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Alofisel jista' jkun fih traċċi ta' benzilpenicillina u ta' streptomycin. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal dawn il-klassijiet ta' antibijotiċi.

L-anestesija lokali mhix rakkomandata minħabba l-effett mhux magħruf tal-anestetiċi lokali fuq iċ-ċelloli injezzjoni (*ara Sezzjoni 4.2*).

L-injezzjoni ta' kwalunkwe sustanza barra s-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (eż. hydrogen peroxide, methylene blue, soluzzjonijiet tal-jodju, soluzzjonijiet tal-hypertonic glucose) (*ara Sezzjoni 4.2 u Sezzjoni 4.5*), minn ġol-passaġġi tal-fistula qabel, matul u wara l-injezzjoni ta' Alofisel mhuwiex

permess billi dawn jistgħu jikkompromettu l-vijabilità taċ-ċelloli u, għalhekk, jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kura.

Alofisel hu indikat biss għall-injezzjoni fit-tessut tal-passaġġ tal-fistula kif deskritt fis-sezzjoni 4.2. Alofisel m'għandux jingħata bl-użu ta' labra irqaq minn 22G. Labar ta' kejl irqaq jistgħu jikkawżaw it-tfixkil taċ-ċelloli matul l-injezzjoni, u jistgħu jikkompromettu l-vijabilità taċ-ċelloli u għalhekk jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kura.

Billi Alofisel hu terapija b'ċelloli staminali hajjin ma jistax jiġi sterilizzat u għalhekk jista' jinkludi materjal bijoloġiku potenzjalment infettat għalkemm ir-riskju hu meqjus baxx u kkontrollat fil-manifattura. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal sinjali potenzjali ta' infezzjoni wara l-amministrazzjoni.

Reazzjonijiet tal-kundizzjonament

Il-kundizzjonament tal-fistuli ġie assoċjat ma' *proctalgia* proktalgja u ma' wġiġh proċedurali (ara s-sezzjoni 4.8).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo*.

Studji ta' interazzjoni *in vitro* wrew li l-vijabilità taċ-ċelloli u l-funzjoni immunomodulatorja ta' Alofisel mhix affettwata mill-preżenza ta' konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ta' terapiji konvenzjonali għall-marda ta' Crohn (infliximab, methotrexate u azathioprine).

L-injezzjoni ta' kwalunkwe sustanza barra s-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (eż. hydrogen peroxide, methylene blue, soluzzjonijiet tal-jodju, soluzzjonijiet tal-hypertonic glucose) (ara Sezzjoni 4.2 u Sezzjoni 4.4) minn ġol-passaġġi tal-fistula u l-użu ta' l-anestesija lokali mhumiex rakkomandati minhabba l-effett mhux magħruf tal-anestesiji lokali fuq iċ-ċelloli injettati (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' darvadstrocel f'nisa tqal.

L-istudji fuq l-annimali mhumiex disponibbli fir-rigward tat-tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Darvadstrocel mhux irrikkomandat waqt it-tqala u fin-nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġh

Bhala mizura ta' prekawzjoni, darvadstrocel mhux rakkomandat biex jingħata waqt it-treddiġh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Darvadstrocel m'għandu l-ebda effett jew għandu ffit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar effetti komuni mhux mixtieqa li johorġu mit-trattament kienu l-axxess anali (Alofisel: 19.4% tal-pazjenti; il-grupp ta' kontroll: 13.7% tal-pazjenti), *proctalgia* (Alofisel: 14.6% tal-pazjenti; il-grupp ta' kontroll: 11.8% tal-pazjenti) u fistula anali (Alofisel: 10.7% tal-pazjenti; il-grupp ta' kontroll: 7.8% tal-pazjenti).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li ġejja ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq l-esperjenza tal-prova klinika u hi murija skont il-klassifika tas-sistema tal-organi. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Axxess anali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	<i>Proctalgia</i> *
	Komuni	Fistula anali
Korrimenti, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Ugħiġ proċedurali*

*Reazzjonijiet tal-kundizzjonament li seħew sa sebat ijiem wara t-tindif tal-fistula biex jingħatat-ttrattament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Axxess anali

Sal-Ġimgħa 52, 20 (19.4%) u 14 (13.7%)—il pazjent żviluppaw 21 u 19-il avveniment avvers tal-axxessi anali fil-grupp ta' Alofisel u fil-grupp ta' kontroll rispettivament, li minnhom 4 u 5 avvenimenti avversi fil-gruppi rispettivi (3.9% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi) kienu ta' intensità severa. Sal-Ġimgħa 104, 15 (14.6%) u 8 (7.8%) pazjenti żviluppaw 15 u 9 avvenimenti avversi tal-axxessi anali fil-gruppi ta' Alofisel u ta' kontroll rispettivament.

Proctalgia

Sal-Ġimgħa 52, 15 (14.6%) u 12 (11.8%)—il pazjent żviluppaw 20 u 17-il avveniment avvers tal-*proctalgia* fil-gruppi ta' Alofisel u ta' kontroll rispettivament, bl-ebda minn dawn l-avvenimenti ma jkunu serji fi kwalunkwe grupp sal-Ġimgħa 104. Ma kien hemm l-ebda pazjent fil-grupp ta' Alofisel b'avvenimenti tal-*proctalgia* ta' intensità severa u 3.9% tal-pazjenti b'4 avvenimenti fil-grupp ta' kontroll.

Fistula anali

Sal-Ġimgħa 52, 11 (10.7%) u 8 (7.8%) pazjenti żviluppaw 12 u 8 avvenimenti avversi tal-fistula anali fil-grupp ta' Alofisel u fil-grupp ta' kontroll rispettivament, bl-ebda wiehed minn dawn ma jkun ta' intensità severa. Sal-Ġimgħa 104, 5 (4.9%) pazjenti u pazjent wiehed ($< 1.0\%$) żviluppaw 5 avvenimenti avversi u avveniment avvers wiehed rispettivament fil-gruppi ta' Alofisel u ta' kontroll rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: {mhux assenjat}, kodiċi ATC: {mhux assenjat}

Mekkanizmu ta' azzjoni

Darbadstrocel fih ċelloli staminali adipużi mkabbra (eASC), li jesibixxu effetti immunomodulatorji u anti-infjammatorji f'siti ta' infjammazzjoni.

Normalment, il-fistuli anali jipprezentaw ruħhom bhala fissuri li jippenetraw il-lumen intestinali u l-wiċċ tal-ġilda perianali, u huma kkaratterizzati b'infjammazzjoni lokali li hi aggravata b'infjezzjonijiet batteriċi u b'kontaminazzjoni tal-ħmieġ tal-imsaren. Fiż-żona infjammata, hemm infiltrazzjoni ta' limfoċiti attivati u rilaxx lokali ta' ċitokini infjammatorji.

Iċ-ċitokini infjammatorji, b'mod partikolari IFN- γ rilaxxata minn ċelloli immuni attivati (jigifieri, limfoċiti), jattivaw l-eASC. Ladarba attivati, l-eASC ifixklu l-proliferazzjoni ta' limfoċiti attivati u jnaqqsu r-rilaxx ta' ċitokini li jiffavorixxu l-infjammazzjoni. Din l-attività immunoregulatorja tnaqqas l-infjammazzjoni, li tista' tippermetti l-fejqan tat-tessuti madwar il-fistula.

Effett farmakodinamiku

Fl-istudju ADMIRE-CD, 63/103 tal-popolazzjoni ta' pazjenti ttrattati b'e-ASC kienu analizzati għall-preżenza ta' antikorpi speċifiċi għad-donatur (DSA, donor-specific antibodies) fil-linja bażi u Ġimgha 12. F'ġimgha 12, 23/63 (36%) urew produzzjoni ta' antikorp kontra d-donatur fil-Ġimgha 12. Mill-pazjenti b'DSA fil-Ġimgha 12, 7/23 (30%) minnhom kienu helsu mid-DSA sal-Ġimgha 52. In-nuqqas ta' ġenerazzjoni DSA *de novo* ġie nnutat bejn il-Ġimgha 12 u l-Ġimgha 52. Ma dehret l-ebda assoċjazzjoni bejn ir-rizultati ta' DSA u s-sigurtà jew l-effikaċja sa Ġimgha 52 fis-sottogrupp ittestjat.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Alofisel ġiet ivvalutata fl-istudju ADMIRE-CD. Din kienet prova klinika *randomised, double-blind*, bi grupp *parallel*, ikkontrollat bi placebo, f'hafna ċentri biex tiġi vvalutata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Alofisel għat-trattament ta' fistuli perianali kumplessi f'pazjenti bil-marda ta' Crohn. Ġew randomizzati 212-il pazjent, u 205 pazjenti rċevew injezzjoni lokali b'Alofisel ta' 120 miljun ċellola jew bi placebo b'disinn 1:1. Il-pazjenti kellhom fistuli perianali kumplessi li jkunu qed jitbattlu mil-likwidi, b'rispons inadegwat għal tal-inqas wieħed mit-trattamenti li ġejjin: antibijotiċi, immunosuppressivi jew anti-TNFs. L-użu konkomitanti ta' dozi stabbli ta' immunosuppressanti (18% tal-pazjenti) jew ta' anti-TNFs (33%) jew tat-tnejn (28%) ġie permess matul l-istudju.

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-remissjoni kombinata fil-Ġimgha 24 wara t-trattament tal-istudju, definit bhala għeluq kliniku tal-fistuli ttrattati kollha (nuqqas ta' likwidi minkejja kompressjoni bil-mod bis-swaba³) u nuqqas ta' ġbir (> 2 ċm) ikkonfermati b'MRI ċentrali mgħammda. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin ġew definiti bhala remissjoni klinika (għeluq kliniku tal-fistuli kkurati kollha) u rispons (għeluq kliniku ta' mill-inqas 50% tal-fistuli kkurati kollha) fil-Ġimgha 24. Barra minn hekk, sar segwitu fuq terminu twil sal-Ġimgha 52.

	Il-grupp ta' Alofisel (Alofisel+ <i>standard</i> ta' kura*) N = 103	Il-grupp ta' kontroll (Placebo+ <i>standard</i> ta' kura*) N = 102	Valur p
Remissjoni kombinata fil- Ġimgha 24 (% ta' pazjenti)	52	35	0.019
Remissjoni kombinata fil- Ġimgha 52 (% ta' pazjenti)	56	38	0.009

* Jinkludi tnehhija ta' likwidu tal-axxessi, tqeghid/tnehhija ta' *seton*, *curettage*, sutura tal-fethiet interni u trattamenti mediċi.

Ir-riżultati tal-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin juru li l-proporzjon tal-pazjenti b' remissjoni klinika fil-Ġimgha 24 kien 55% fil-grupp ta' Alofisel u 42% fil-grupp ta' kontroll (p = 0.052) u ċ-ċifri korrispondenti għar-rispons kienu 69% u 55% (p = 0.039).

Il-proporzjon ta' pazjenti b' remissjoni klinika fil-Ġimgha 52 kien ta' 59% fil-grupp ta' Alofisel u 41% fil-grupp ta' kontroll (p = 0.012) u ċ-ċifri korrispondenti għar-rispons kienu 66% u 55% (p = 0.114). F'numru limitat ta' pazjenti segwiti sal-Ġimgha 104, ir-remissjoni klinika fil-Ġimgha 104 kienet 56% fil-grupp ta' Alofisel u 40% fil-grupp ta' kontroll.

Fil-Grupp ta' Alofisel, -In-numru ta' pazjenti li kellhom remissjoni kombinata fil-Ġimgha 24 u sussegwentement żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-Ġimgha 52 kien 2.9% (3/103), filwaqt li -n-numru ta' pazjenti minghajn remissjoni kombinata fil-Ġimgha 24 li sussegwentement żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-Ġimgha 52 kien 9.7% (10/103).

Fil-grupp ta' kontroll, i-n-numru ta' pazjenti li kellhom remissjoni kombinata fil-Ġimgha 24 li żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-Ġimgha 52 kien 4.9% (5/102), filwaqt li -n-numru ta' pazjenti minghajn remissjoni kombinata fil-Ġimgha 24 li żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-Ġimgha 52 kien 2.9% (3/102)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' Alofisel f' wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tal-fistula anali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-prodott huwa intenzjonat għall-injezzjoni lokali.

In-natura u l-użu kliniku intenzjonat ta' darvadstrocel huma tali li studji konvenzjonali ta' farmakokinetiċi, (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu, u eliminazzjoni) mhumiex applikabbli. Saru studji dwar il-bijodistribuzzjoni f' mudelli prekliniċi bl-objettiv li tiġi evalwata l-persistenza ta' eASC fis-sit tal-injezzjoni u l-migrazzjoni potenzjali f' tessuti jew f' sistemi tal-organi oħrajn. Wara l-injezzjoni perianali u intrarettali tal-eASC umana f' firien atmiċi, iċ-ċelloli kienu preżenti fir-rektum u fil-*jejunum* fis-sit tal-injezzjoni għal tal-inqas 14-il ġurnata u ma kinux osservabbli wara 3 xhur. L-eASC ma kinux preżenti fi kwalunkwe waħda mit-tessuti analizzati wara 3 xhur jew 6 xhur.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn dozi ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-istudji dwar it-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp ma sarux għal darvadstrocel minhabba li studji dwar il-bijodistribuzzjoni preklinika ma indikaw l-ebda migrazzjoni jew integrazzjoni tal-eASC fl-organi riproduttivi wara l-amministrazzjoni tal-eASC permezz ta' rotot differenti.

L-effett tal-espansjoni *ex vivo* fuq l-istabilità ġenetika taċ-ċelloli ġie vvalutat *in vitro* minghajn l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (li fih *amino acids*, vitamini, imluha u karboidrati). Albumina umana

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

72 siegħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura bejn 15°C u 25°C

Żomm il-prodott fil-kartuna ta' barra u fil-kontenitur tal-merkanzija f'kull hin sakemm jingħata, biex tinzamm it-temperatura meħtieġa.

Ippreserva l-kontenitur 'il bogħod mis-sħana u minn sorsi ta' dawl dirett u taġhmlux fil-frigġ u tiffriżahx.

Tirradjax jew tisterilizzax.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Alofisel hu fornut bħala doża ta' trattament waħda miżmuma f'4 kunjetti tat-Tip I. Kull kunjett fih 6 mL ta' suspensjoni ta' eASC u hu magħluq b'tapp tal-lastiku u b'siġill flip-off. Il-kunjetti jitpoġġew f'kaxxa tal-kartun.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Alofisel ma jridx jiġi ffiltrat, jew mgħoti bl-użu ta' labra rqaq minn 22G (*ara Sezzjoni 4.4*).

Immedjatement qabel l-użu, Alofisel irid jerġa' jsir f' suspensjoni mill-ġdid billi bil-mod ittaptap il-qiegħ tal-kunjett sakemm tinkiseb suspensjoni omogena, u hekk tiġi evitata l-formazzjoni tal-bżieżaq. Għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' Alofisel ara sezzjoni 4.2.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1261/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

TIGENIX, S.A.U.

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

TIGENIX, S.A.U.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbultal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Alofisel f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. L-għan tal-programm

edukattiv hu li jipprovdi informazzjoni dwar kif il-prodott jinghata sewwa biex jitnaqqas ir-riskju ta' zbalji fil-medikazzjoni u li jzid l-għarfien dwar it-trażmissjoni potenzjali ta' aġenti infettivi.

Il-MAH għandu jassigura li f'kull Stat Membru fejn Alofisel jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jhorgu riċetta u jamministraw Alofisel, ikollhom aċċess għall-pakkett edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa.

- **Il-materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa** għandu jinkludi:
 - Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
 - Gwida għall-ispjara b'istruzzjonijiet dwar kif jirċievu u jaħznu Alofisel b'mod xieraq.
 - Gwida fil-forma ta' vidjo għall-kirurgi u għal professjonisti oħrajn fil-kura tas-saħħa involuti fil-preparazzjoni u fl-amministrazzjoni ta' Alofisel.
 - Gwida għall-kirurgi u għal professjonisti oħra fil-kura tas-saħħa li tiddekrivi l-metodu ta' amministrazzjoni.
 - Gwida għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa li tipprovdi informazzjoni dwar il-potenzjal għal informazzjoni dwar il-mikrobi u pariri dwar x'passi jridu jiġu segwiti f'każ li tkun giet identifikata kultura pożittiva.
- Dawn għandhom jinkludu l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - Informazzjoni relevanti dwar ir-riskju ta' zbalji fil-medikazzjoni u l-potenzjal għat-trażmissjoni ta' aġenti infettivi u dettalji dwar kif dawn jiġu minimizzati, inkluż istruzzjonijiet dwar kif għandu jiġi riċevut, dwar il-ħażna u dwar l-amministrazzjoni (jiġifieri, l-kundizzjonament tal-fistula, il-preparazzjoni u l-injezzjoni).
 - Struzzjonijiet dwar kif għandhom jiġu trattati zbalji fil-medikazzjoni u t-trażmissjoni ta' aġenti infettivi.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi segwita l-effikaċja ta' Alofisel, il-MAH għandu jipprezenta r-riżultati ta' studjurandomised, double-blind, ikkontrollat bi placebo tal-Fażi III ta' Cx601-0303 li jinvestiga amministrazzjoni waħda ta' Cx601 għat-trattament ta' fistuli perianali kumplessi f'pazjenti bil-marda ta' Crohn.	Rapport Finali lill-EMA: It-2Kwart/3Kwart 2022

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ALOFISEL 5 miljun ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni
darvadstrocel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Dan il-prodott fih ċelluli li joriginaw mill-bniedem. Kull kunjett fih 6 mL ta' suspensjoni bi 30 miljun ta' darvadstrocel.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) u Albumina umana.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni

Doża waħda tikkonsisti f'4 kunjetti ta' 6 mL (total ta' 24 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Injezzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-XXX-XXXX f'XX:XX CET}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f' temperatura bejn 15°C u 25°C
Tagħmlux fi frigg jew friza.
Żomm il-prodott fil-kartuna ta' barra.
Tirradjax jew tisterilizzax.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1261/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT TAL-HĠIEĠ

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ALOFISEL 5 miljun ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni
darvadstrocel
Injezzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-XXX-XXXX f'XX:XX CET}

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6 mL
30 miljun ċellola

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

ALOFISEL 5 miljun ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni darvadstrocel

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-kirurgu tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lill-kirurgu jew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Alofisel u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Alofisel
3. Kif għandu jingħata Alofisel
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Alofisel
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Alofisel u għalxiex jintuza

Alofisel hu mediċina li tintuza għat-trattament ta' fistuli perianali kumplessi f'pazjenti aduti bil-marda ta' Crohn (marda li tikkawza infjammazzjoni tal-musrana) meta s-sintomi l-oħrajn tal-marda huma kkontrollati jew għandhom intensità hafifa. Fistuli perianali huma passaġġi anormali li jagħqudu partijiet t'isfel tal-imsaren (ir-rektum u l-*anus*) u l-ġilda ta' hdejn l-*anus*, sabiex tidher fetha wahda jew aktar hdejn l-*anus*. Fistuli perianali huma deskritti bħala kumplessi jekk ikollhom diversi passaġġi u fethiet, jekk jippenetraw fil-fond f'ġismek jew jekk huma assoċjati ma' kumplikazzjonijiet oħrajn bħal pereżempju kollezzjonijiet ta' materja (likwidu infettat imsejjaħ ukoll axxessi). Fistuli perianali jistgħu jikkawżaw uġiġh, irritazzjoni u ħruġ ta' materja mill-fethiet fil-ġilda.

Alofisel jintuza meta l-fistuli ma jkunux irrispondew tajjeb biżżejjed għal kura preċedenti. Meta jkun injettat viċin tal-fistuli perianali, Alofisel inaqqas l-infjammazzjoni tagħhom, u jżid il-probabbiltà ta' fejqan tal-fistuli.

Alofisel jintuza wara preparazzjoni b'mod adegwat tal-fistula, ara sezzjoni 3.

L-ingredjent attiv ta' Alofisel hu darvadstrocel li jikkonsisti f'ċelloli staminali li jittiehdu mit-tessut tax-xaħam ta' donatur adult b'saħħtu (l-*hekk imsejjaħ* ċelloli staminali alloġeniċi) u mbagħad imkabbra f'laboratorju. Ċelloli staminali adulti huma tip speċjali ta' ċelloli li jinsabu f'ħafna tessuti adulti, li r-rwol primarju tagħhom hu t-tiswija tat-tessut li jinsabu fih.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Alofisel

M'għandekx tingħata Alofisel:

- Jekk inti allergiku għal Alofisel, serum bovin jew xi wieħed mill-ingredjenti ta' din il-mediċina (elenkati f'sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-kirurgu tiegħek qabel ma tinghata Alofisel.

Alofisel jista' jkun fih traċċi ta' benzilpenicillina jew ta' streptomycin (antibijotiċi). Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk inti allergiku għal dawn l-antibijotiċi, peress li dawn l-antibijotiċi huma użati fil-proċess ta' manifattura ta' din il-medicina.

Alofisel hu terapija b'ċellola ħajja, għalhekk, il-prodott finali ma jistax jiġi sterilizzat. Il-prodott hu kkontrollat fi stadji differenti matul il-manifattura tiegħu biex jiġi assigurat li hu hieles minn infezzjoni. Minhabba li l-aħħar kontroll isir eżatt qabel ma' Alofisel jintbagħat l-isptar, ir-rizultati ta' dan l-aħħar kontroll mhumiex magħrufa meta jinghata lilek. Fl-avveniment improbabli li r-rizultati żvelaw xi infezzjoni, it-tim tal-kura tiegħek ser jiġi infurmat, u dan it-tim se jgħidlek jekk għandekx bżonn tagħmel xi testijiet tal-laboratorju tal-kura għall-infezzjoni. Jekk wara l-proċedura thossok ma tiflaħx jew ikollok id-deni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek mill-aktar fis.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti (jiġifieri taħt l-età ta' 18-il sena) minhabba li l-benefiċċji u r-riskji potenzjali mhumiex magħrufa.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib/tal-kirurgu tiegħek qabel tinghata din il-medicina. It-trattament b'Alofisel mhux rakkomandat waqt it-tqala jew waqt it-treddigh. Nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Alofisel.

Sewqan u thaddim ta' magni

Alofisel mhux probabbli li jaffettwa l-abilità tiegħek li ssuq jew li tuża għodod jew magni.

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

3. Kif għandu jinghata Alofisel

Jista' jkun il-każ li kellek konsultazzjoni inizjali mal-Kirurgu gimghatejn jew 3 gimghat qabel l-ghoti ta' Alofisel. L-informazzjoni li ġejja hija marbuta mal-jum meta jinghata Alofisel.

Alofisel jiġi injettat minn kirurgu fit-tessut tal-passaġġ tal-fistula.

Id-doża rakkomandata hija ta' 120 miljun ċellola.

Qabel it-tattament b'Alofisel, inti tinghata anestetiku.

Ladarba tkun anestetizzat (anesteżija ġenerali jew reġjonali), il-kirurgu tiegħek:

- inaddaf il-fistuli bl-ilma bil-melħ u jneħhi kwalunkwe tessut taċ-ċikatriċi.
- iħit il-fethiet ta' ġewwa tal-fistuli.
- jinjetta Alofisel. Nofs id-doża tkun injettata fit-tessut madwar il-fethiet ta' ġewwa tal-fistuli, u nofs id-doża fil-ħitan tat-tessut tul il-fistuli.
- immassaġġja bil-mod iż-żona fejn il-fistula tiftaħ għal fuq il-ġilda hdejn l-*amus* tiegħek għal 20 sa 30 sekonda.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-kirurgu tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji tal-kura b' Alofisel huma relatati mal-proċess ta' tindif tal-fistuli tiegħek. B'mod generali, dawn l-effetti sekondarji huma pjuttost ħfief u jisparixxu matul il-jiem ta' wara l-proċedura tal-fistula.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 10):

- axxess (likwidu infettat) anali
- fistula anali
- *proctalgia* (uġiġh fir-rektum jew fl-anus).
- uġiġh proċedurali (uġiġh wara t-tindif tal-fistula)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-kirurgu tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Alofisel

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C jew inqas minn 15 °C.

Tagħmlux fi frigiġ jew friza.

Żomm din il-medicina fil-kaxxa tal-kartun.

Alofisel m'għandux jiġi rradjat jew sterilizzat.

Billi din il-medicina sejra tintuża waqt il-kirurgija, l-istaff tal-isptar huwa responsabbli għall-ħzin xieraq tal-medicina qabel u wara l-użu tagħha, kif ukoll għar-rimi kif suppost tagħha.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Alofisel

- Is-sustanza attiva ta' Alofisel hi darvadstrocel li jikkonsisti f'ċelloli staminali umani miksuba mit-tessut tax-xaham ta' donatur adult b'saħħtu li sussegwentement jitkabbru fil-laboratorju u fornuti f'koncentrazzjoni ta' 5 miljun ċellola għal kull millilitru f'kunjetti li kull wieħed fih 6 millilitri, jiġifieri 30 miljun ċellola kull kunjett.
- Hemm żewġ eċċipjenti użati għall-ħażna taċ-ċelloli: wieħed hu likwidu msejjaħ Dulbecco's Modified Eagle's Medium li fih nutrijenti għaċ-ċelloli (li fih *amino acids*, vitamini, imluħa u karboidrati), u l-iehor hu albumina umana, li hu proteina naturali li tinstab fil-gisem tal-bniedem.

Kif jidher Alofisel u l-kontenut tal-pakkett

Alofisel hu suspensjoni għall-injezzjoni. Matul il-vjaġġ, iċ-ċelloli jistghu jkunu niżlu fil-qieġh tal-kunjetti u fformaw sediment u għandhom jiġu sospiżi mill-ġdid. Wara li iċ-ċelloli jkunu ġew sospiżi mill-ġdid (permezz ta' tektik manwali ħafif), Alofisel hu suspensjoni omoġena bajda fl-isfar. Alofisel hu furnut fuq bażi ta' pazjent individwali. Doża waħda ta' Alofisel hija magħmula minn 4 kunjetti tal-ħġieġ b'kull wieħed fih 6 millilitri ta' Alofisel li jkunu go kaxxa tal-kartun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarka

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<XX/SSSS>

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traċcabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.