

ANNEX 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 5×10^6 ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Alofisel (darvadstrocel) hu ċelluli staminali adulti alloġeneiċi mesenkimali umani estratti mit-tessut adipozu (ċelluli staminali adipużi mkabbra – eASC, expanded adipose stem cells).

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett fiha 30×10^6 ċellola (eASC) f' suspensjoni ta' 6 ml, li tikkorrispondi għal koncentrazzjoni ta' 5×10^6 ċellola/mL

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Is-suspensjoni ta' ċelloli tista' tkun niżlet fil-qiegħ tal-kunjett u ffurma sediment. Wara s-suspensjoni mill-ġdid bil-mod, il-prodott ikun suspensjoni omoġena 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-dijanjozi u t-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Alofisel.

Pożoloġija

Doża waħda ta' darvadstrocel tikkonsisti f' 120×10^6 ċellola forniti f' 4 kunjetti. Kull kunjett fiha 30×10^6 ċellola f' suspensjoni ta' 6 mL. Il-kontenut sħiħ 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' 120×10^6 ċellola hu possibbli li jiġu ttrattati massimu ta' tliet passagġi tal-fistuli li jinfethu saż-żona perianali.

L-effikaċja jew bis-sigurtà tal-amminisstrazzjoni ta' Alofisel b' mod ripetut ma ġietx 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

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' darvadstrocel f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. 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 ikun differenti minn dak osservat f'pazjenti li m'għandhomx insuffiċjenza tal-fwied. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' darvadstrocel f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Madankollu, minhabba n-natura ċellulari 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 b'indeboliment tal-kliewi jkun differenti minn dak osservat f'pazjenti li m'għandhomx indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment 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'hemmx 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 kumplessi, il-karatterizzazzjoni tal-fistuli tal-pazjent hi meħtieġa qabel it-trattament. Huwa rakkomandat li mill-inqas ġimghatejn sa 3 ġimghat 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 eżistenti), 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 (raxkament 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 inċiżjoni u drenaġġ, 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'hemmx l-ebda axnessi preżenti.

Immedjatement 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) Aghmel curettage (raxkament bi *curette*) vigoruża 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-qiegħ tal-kunjetti bil-mod sakemm tinkiseb suspensjoni omogenja, b'hekk jiġi evitat l-iffurmar ta' bzieżaq. Kull kunjett għandu jintuża immedjatement wara s-suspensjoni mill-ġdid biex jiġi evitat li ċ-ċelloli jerġgħu jiffurmaw sediment.
- c) Neħhi t-tapp 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'waħda 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-sinla.
- e) Irrepeti l-passi (b), (ċ) u (d) għal kull kunjett wara xulxin wara li jkun għew injettati 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-għoti intravaskulari.

- a) Injezzjoni madwar il-fethiet interni tal-passaġġi tal-fistula: dahhal il-labra mill-anus u pproċedi kif ġej:
 - Jekk hemm fetha interna waħda, injetta l-kontenut ta' kull wiehed miż-żewġ kunjetti (wiehed wara l-iehor) f' deponi żgħar fit-tessut madwar il-fetha interna waħda.
 - Jekk ikun hemm żewġ fethiet interni, injetta l-kontenut tal-ewwel żewġ kunjetti f' deponi żgħar fit-tessut madwar waħda mill-fethiet interni. Imbagħad injetta l-kontenut tat-tieni kunjett f' deponi 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-fistula:
 - Jekk hemm fetha esterna waħda, injetta separatament il-kontenut ta' kull wiehed mill-kunjetti li jibqa' b'mod superficjali fil-ħajt tat-tessut tul il-kanali tal-fistula, billi tagħmel deponi 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-fistula. Żgura li ċ-ċelloli mhumiex injettati fil-lumen tal-passaġġi tal-fistula biex tevita t-nixxija ta' ċelloli.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija bbażati fuq iċ-ċelloli għandhom japplikaw. Biex tkun żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' skadenza tal-prodott.

Ġenerali

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

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

L-injezzjoni ta' kwalunkwe sustanza barra s-soluzzjoni tas-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 m'għandux jingħata bl-użu ta' labra irraqq minn 22G. Labar ta' kejl irraqq jistgħu jikkawżaw it-tfixkil taċ-ċelloli matul l-injezzjoni, u jistgħu jikkompromettu l-vijabilità taċ-ċelloli u għalhekk jistgħu jaffettwaw l-effikaċja tal-kura.

Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Billi Alofisel hu terapija b'ċelloli staminali ħajjin ma jistax jiġi sterilizzat, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi, għalkemm ir-riskju huwa meqjus bħala wiehed baxx u kkontrollat fil-proċess tal-manifattura. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jamministraw darvadstrocel għandhom, għalhekk, jimmonitorjaw lill-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattaw kif xieraq, jekk meħtieġ.

Reazzjonijiet tal-kundizzjonament

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

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelloli

Il-pazjenti ttrattati b' Alofisel m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelloli għal trapjanti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 soluzzjoni tas-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 mhuwiex rakkomandati minhabba l-effett mhux magħruf tal-anestesiċi lokali fuq iċ-ċelloli injettati (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

L-istudji fuq l-annimali mhuwiex 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-ftal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux maghruf jekk darvadstrocel jgix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija tat-twelid li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Alofisel, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

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 ftit li xejn 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 jhorgu 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 ta' wara t-tqegħid fis-suq u hi murija skont il-klassifika tas-sistema tal-organi. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$); mhux maghruf (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	Ugħigh proċedurali*

*Reazzjonijiet tal-kundizzjonament li seħew sa sebat ijiem wara l-preparazzjoni tal-fistula biex jingħatat-trattament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Axxess anali

Sal-ġimgħa 52, 20 (19.4%) u 14 (13.7%)—il-pazjent żviluppaw 21 u 19-il axxess anali fil-grupp ta' Alofisel u fil-grupp ta' kontroll rispettivament, li minnhom 4 u 5 axxessi anali 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 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 il-*proctalgia* 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 *proctalgia* fil-grupp ta' kontroll.

Fistula anali

Sal-ġimgħa 52, 11 (10.7%) u 8 (7.8%) pazjenti żviluppaw 12 u 8 fistuli 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 fistuli anali serji u 1 fistula anali serja 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 mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* disponibbli rigward doża eċċessiva ta' Alofisel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressuri, immunosoppressuri oħra, kodiċi ATC: L04AX08.

Mekkaniżmu 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 b'ħala 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 (jiġifieri, 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 ġimgħa 12. F'ġimgħa 12, 23/63 (36%) urew produzzjoni ta' antikorp kontra d-donatur fil-ġimgħa 12. Mill-pazjenti b'DSA fil-ġimgħa 12, 7/23 (30%) minnhom kienu helstu mid-DSA sal-ġimgħa 52. In-nuqqas ta' ġenerazzjoni DSA *de novo* ġie nnutat bejn il-ġimgħa 12 u l-ġimgħa 52. Ma dehret l-ebda assoċjazzjoni bejn ir-riżultati ta' DSA u s-sigurtà jew l-effikaċja sa ġimgħa 52 fis-sottogrupp ittestjat.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Alofisel giet 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' darvadstrocel ta' 120×10^6 ċellola jew bi placebo b'disinn 1:1. Il-pazjenti kellhom fistuli perianali kumplessi li jkunu qed jibattlu 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%) gie permess matul l-istudju.

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-remissjoni kombinata fil-ġimgħa 24 wara t-trattament tal-istudju, definit b'hala għeluq kliniku tal-fistuli ttrattati kollha (nuqqas ta' likwidi minkejja kompressjoni bil-mod bis-swaba') u nuqqas ta' ġbir (> 2 cm) ikkonfermati b'MRI ċentrali mgħammda. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin ġew definiti b'hala remissjoni klinika (għeluq kliniku tal-fistuli kkurati kollha) u rispons (għeluq kliniku ta' mill-inqas 50% tal-fistuli kkurati kollha) fil-ġimgħa 24. Barra minn hekk, sar segwitu fuq terminu twil sal-ġimgħa 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- ġimgħa 24 (% ta' pazjenti)	52	35	0.019
Remissjoni kombinata fil- ġimgħa 52 (% ta' pazjenti)	56	38	0.009

* Jinkludi tnehhija ta' likwidi tal-axxessi, tqeghid/tnehhija ta' *seton*, *curottage*, 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-ġimgħa 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-ġimgħa 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-ġimgħa 104, ir-remissjoni klinika fil-ġimgħa 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-ġimgħa 24 u sussegwentement żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-ġimgħa 52 kien 2.9% (3/103), filwaqt li -n-numru ta' pazjenti mingħajr remissjoni kombinata fil-ġimgħa 24 li sussegwentement żviluppaw axxessi anali/fistula anali sal-ġimgħa 52 kien 9.7% (10/103).

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Alofisel f'wieħed 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

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 dożi 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* mingħajr 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, imluħa u karboidrati). Albumina umana

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, 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 mediċinali fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl u l-umdità, u fil-kontenitur tal-merkanzija f' kull hin sakemm jingħata, biex tinżamm it-temperatura meħtieġa.

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

Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

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

Kunjett tat-Tip I. Kull kunjett fih 6 mL ta' suspensjoni ta' eASC u hu magħluq b'tapp tal-lastiku u b'sigill flip-off. Il-kunjetti jitpoġġew f'kaxxa tal-kartun.

Daqs tal-pakkett: 4 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni qabel l-amministrazzjoni

Alofisel ma jridx jiġi ffiltrat, jew mgħoti bl-użu ta' labra rqaq minn 22G (*ara Sezzjoni 4.4*). Immedjatament qabel l-użu, Alofisel irid jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid billi bil-mod ittappap il-qiegħ tal-kunjett sakemm tinkiseb suspensjoni omoġena, u hekk tiġi evitata l-formazzjoni tal-bżieġaq. Għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta' Alofisel ara sezzjoni 4.2.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Alofisel (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bhala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal li ġej mill-bniedem.

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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

Data tal-aħħar tiġdid:

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

Takeda Ireland Ltd.
Grange Castle Business Park, Dublin 22, D22 XR57, L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

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 aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. L-għan tal-programm edukattiv hu li jipprovdi informazzjoni dwar kif il-prodott jingħata sewwa biex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni u li jżid l-għarfien dwar it-trażmissjoni potenzjali ta' agenti 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 joħorġu 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-ispjżara b'istruzzjonijiet dwar kif jirċievu u jaħżnu 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' żbalji fil-medikazzjoni u l-potenzjal għat-trażmissjoni ta' agenti 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 żbalji fil-medikazzjoni u t-trażmissjoni ta' agenti infettivi.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi segwita l-effikaċja ta' Alofisel, il-MAH għandu jippreżenta r-riżultati ta' studjura <i>andomised, double-blind</i> , 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-1Kwart/2Kwart 2024

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 5×10^6 ċellola/mL suspensjoni għall-injezzjoni
darvadstrocel

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

Kull kunjett fih 30×10^6 ċellola f'6 mL ta' suspensjoni.
Il-medicina fiha ċelloli ta' origini umana.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) u Albumina umana. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni

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

30×10^6 ċellola/6 mL

4 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f' temperatura bejn 15°C u 25°C

Tagħmlux fi frigg jew friża.

Żomm il-prodott mediċinali fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl u l-umdità, u fil-kontenitur tal-merkanzija f'kull hin sakemm jingħata, biex tinżamm it-temperatura meħtieġa.

Tirradjax jew tisterilizzax.

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

Din il-mediċina fiha ċelluli umani. Mediċina mhux użata jew materjal ta' skart irid jintrema f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

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

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

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

EU/1/17/1261/001

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

Lott

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 5×10^6 ċellola/mL injezzjoni
darvadstrocel

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Lott

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

30×10^6 ċellola/6mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

ALOFISEL 5×10^6 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, kellek lill-kirurgu jew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Alofisel u għalxiex jintuża
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 jintuża

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

Alofisel hu mediċina li tintuża għat-trattament ta' fistuli perianali kumplessi f'pazjenti aduti bil-marda ta' Crohn (marda li tikkawża 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 waħda 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 uġiġħ, irritazzjoni u ħruġ ta' materja mill-fethiet fil-ġilda.

Alofisel jintuża 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.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Alofisel

M'għandekx tingħata Alofisel:

- Jekk inti allergiku għal darvadstrocel, 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' gentamicin jew inkella ta' benzilpenicillina u 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-riżultati ta' dan l-aħħar kontroll mhumiex magħrufa meta jinghata lilek. Fl-avveniment improbabli li r-riżultati 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.

Qabel ma tirċievi Alofisel inti ser issirlek il-preparazzjoni tal-fistuli tiegħek. Jista' jkollok ugiġh fir-rektum jew fl-anus, u ugiġh li jseħh wara l-preparazzjoni tal-fistula.

Wara li tirċievi Alofisel ma għandekx tagħti demm, organi, tessuti jew ċelloli għal trapjanti.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tinghata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhux magħruf jekk din il-medicina hix sigura u effettiva meta tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Tqala u treddiġh

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

L-effett ta' Alofisel fuq nisa li qed iredgħu mhux magħruf, u jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek li qed tiġi mredda'. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddiġh, jew jekk tiqafx tiegħu Alofisel, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Alofisel għall-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandu jinghata Alofisel

Alofisel dejjem jinghatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

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' 4 kunjetti ta' 6 mL (120×10^6 ċellola).

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

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

- jipprepara l-fistuli bis-soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) u jnehhi 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-hitan tat-tessut tul il-fistuli.
- immassaġġja bil-mod iż-żona fejn il-fistula tiftaħ għal fuq il-ġilda hdejn l-*anus* 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

Bhal 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-preparazzjoni tal-fistuli tiegħek. B'mod ġenerali, dawn l-effetti sekondarji huma pjuttost ħfief u jisparixxu matul il-jiem ta' wara l-proċedura tal-fistula. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsehħu sa sebat ijiem wara l-proċedura.

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

- axxess (likwidu infettat) anali
- fistula anali
- *proctalgia* (uġiġh fir-rektum jew fl-*anus*).
- uġiġh proċedurali (uġiġh wara l-preparazzjoni 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 mniżżla 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

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għat-tobba biss.

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

Aħzen f'temperatura ta' bejn 15°C u 25°C.

Tagħmlux fi frigiġ jew friża.

Żomm din il-medicina fil-kaxxa tal-kartun biex tilqa' mid-dawl u l-umdità, u fil-kontenitur tal-merkanzija f'kull hin sakemm jingħata, biex tinzamm it-temperatura meħtieġa.

Alofisel m'għandux jiġi rradjat jew sterilizzat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Alofisel

- Is-sustanza attiva hi darvadstrocel li jikkonsisti f'ċelloli staminali umani miksuba mit-tessut tax-xaħam ta' donatur adult b'saħħtu li sussegwentement jtkabbru fil-laboratorju u fornuti f'koncentrazzjoni ta' 5×10^6 ċellola għal kull millilitru f'kunjetti li kull wieħed fih 6 millilitri, jiġifieri 30×10^6 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-ieħor hu albumina umana, li hu proteina naturali li tinstab fil-ġisem tal-bniedem.

Kif jidher Alofisel u l-kontenut tal-pakkett

Alofisel hu suspensjoni għall-injezzjoni. Matul il-vjaġġ, iċ-ċelloli jistgħu jkunu niżlu fil-qiegħ 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 ġo kaxxa tal-kartun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Takeda Ireland Ltd.
Grange Castle Business Park
Dublin 22, D22 XR57
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f.'

Sorsi oħra 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:

Traċċabilità

Ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija bbażati fuq iċ-ċelloli għandhom japplikaw. Biex tkun żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' skadenza tal-prodott.

Preparazzjoni qabel l-amministrazzjoni

Alofisel ma jridx jiġi ffiltrat, jew mgħoti bl-użu ta' labra rqaq minn 22G. Immedjatament qabel l-użu, Alofisel irid jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid billi bil-mod ittaptap il-qiegħ tal-kunjett sakemm tinkiseb suspensjoni omoġena, u hekk tiġi evitata l-formazzjoni tal-b'zieżaq.

Amministrazzjoni

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 tohroġ 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 ta' ċelloli li jridu jiġu injettati (ara sezzjoni 4.4. u sezzjoni 4.5).
- c) Aghmel curettage (rakkament bi *curette*) vigoruża 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 jerga' jiġi kkonfermat; il-kunjetti għandhom imbagħad jitneħħew mill-ippakkjar ta' barra
 - b) Issospendi ċ-ċelloli mill-ġdid billi ttektek il-qiegħ tal-kunjetti bil-mod sakemm tinkiseb suspensjoni omoġenja, b'hekk jiġi evitat l-iffurmar ta' b'zieżaq. Kull kunjett għandu jintuża immedjatament wara s-suspensjoni mill-ġdid biex jiġi evitat li ċ-ċelloli jergħu jiffurmwaw sediment.
 - c) Neħhi t-tapp 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).
 - d) Issostitwixxi l-labra b'waħda 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-sinsla.
 - e) Irrepeti l-passi (b), (c) u (d) għal kull kunjett wara xulxin wara li jkunu ġew injettati ċ-ċelloli minn kunjett wieħed.

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-għoti intravaskulari.

- a) Injezzjoni madwar il-fethiet interni tal-passaġġi tal-fistula: dahhal il-labra mill-anus u pproċedi kif ġej:

- Jekk hemm fetħa interna waħda, injetta l-kontenut ta' kull wieħed miż-żewġ kunjetti (wieħed wara l-ieħor) f' depożiti żgħar fit-tessut madwar il-fetħa interna waħda.
 - Jekk ikun hemm żewġ fetħiet interni, injetta l-kontenut tal-ewwel żewġ kunjetti f' depożiti żgħar fit-tessut madwar waħda mill-fetħiet interni. Imbagħad injetta l-kontenut tat-tieni kunjett f' depożiti żgħar fit-tessut madwar it-tieni fetħa interna.
- b) Injezzjoni tul il-ħajt tal-passaġġi tal-fistula: daħħal il-labra ġol-fetħiet esterni u minn ġewwa l-lumen tal-fistula:
- Jekk hemm fetħa esterna waħda, injetta separatament il-kontenut ta' kull wieħed mill-kunjetti li jibqa' b' mod superfiċjali fil-ħajt tat-tessut tul il-kanali tal-fistula, billi tagħmel depożiti żgħar tas-suspensjoni ċellulari.
 - Jekk ikun hemm żewġ fetħiet 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-fistula. Żgura li ċ-ċelloli mhumiex injettati fil-lumen tal-passaġġi tal-fistula biex tevita t-tnixxija ta' ċelloli.

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

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Alofisel (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bhala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal li ġej mill-bniedem.