

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alofisel 5×10^6 komórek/ml zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Alofisel (darwadstrocel) to namnożone ludzkie allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej osób dorosłych (expanded adipose stem cells, eASC).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera 30×10^6 komórek (eASC) w 6 ml zawiesiny, co odpowiada stężeniu 5×10^6 komórek/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Komórki zawarte w zawieszynie mogą opadać na dno fiolki tworząc osad. Po ponownym delikatnym wymieszaniu produkt ma postać jednorodnej zawiesiny barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alofisel jest wskazany w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych u dorosłych pacjentów z postacią nieaktywną/łagodną choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na stosowanie co najmniej jednej terapii konwencjonalnej lub biologicznej w celu leczenia przetoki. Produkt leczniczy Alofisel należy zastosować wyłącznie po przygotowaniu przetok (*patrz punkt 4.2*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Alofisel powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Jedną dawkę darwadstrocelu stanowi 120×10^6 komórek dostarczanych w 4 fiolkach. Każda fiolka zawiera 30×10^6 komórek w 6 ml zawiesiny. Pełną zawartość 4 fiolek należy podać w celu leczenia maksymalnie dwóch otworów wewnętrznych i maksymalnie trzech otworów zewnętrznych przetoki.

Oznacza to, że przy użyciu dawki 120×10^6 komórek możliwe jest leczenie maksymalnie trzech przetok z otworami zewnętrznymi w okolicy okołodbytniczej.

Skuteczność lub bezpieczeństwo wielokrotnego podawania produktu Alofisel nie zostało ustalone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Jednakże, biorąc pod uwagę charakter produktu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania, nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku był inny niż w innych populacjach pacjentów. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Jednakże, biorąc pod uwagę charakter darwadstrocelu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania, nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób z zaburzeniami czynności wątroby był inny niż u pacjentów bez takich zaburzeń. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Jednak, biorąc pod uwagę charakter darwadstrocelu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania, nie oczekuje się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób z zaburzeniami czynności nerek był inny niż u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności darwadstrocelu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia do tkanki kanału przetoki w warunkach zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu [ogólnym lub miejscowym (patrz punkt 4.4)] zgodnie z opisem poniżej.

Zgodnie ze standardami leczenia złożonych przetok okołodbytniczych przed leczeniem potrzebne jest opisanie przetok pacjenta. Co najmniej 2-3 tygodnie przed dniem podania leku zaleca się przeprowadzenie operacji przygotowawczej (w znieczuleniu) obejmującej poznanie anatomii przetoki (liczby istniejących przetok i ich otworów), topografii (zasięgu i stosunku do zwieraczy i innych mięśni miednicy), ewentualnych towarzyszących powikłań (takich jak ropnie) oraz upewnienie się, czy miejscowe nasilenie zmian chorobowych w błonie śluzowej jest łagodne lub choroba jest nieaktywna. Zaleca się wykonanie energicznego łyżeczkowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego. W przypadku ropnia potrzebne jest nacięcie i drenaż z założeniem setonów, jeżeli jest to właściwe, zgodnie z rutynowymi procedurami chirurgicznymi. Przed zaplanowaniem podania produktu leczniczego Alofisel chirurg musi mieć pewność, że nie występują ropnie.

Bezpośrednio przed zastosowaniem produktu leczniczego Alofisel kanał przetoki należy przygotować w następujący sposób:

- a) Usunięcie setonów, jeżeli były zakładane.
- b) Identyfikacja położenia wewnętrznych otworów przetoki. W tym celu zaleca się wstrzykiwanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przez otwory zewnętrzne do momentu, aż zacznie wydostawać się przez otwory wewnętrzne. Wstrzykiwanie jakiegokolwiek innej substancji do kanałów przetoki, takiej jak nadtlenek wodoru, błękit metylenowy, roztwory jodiny lub hipertoniczne roztwory glukozy jest niedozwolone,

ponieważ środki te zmniejszają żywotność komórek, które mają być wstrzyknięte (*patrz punkt 4.4 i punkt 4.5*)

- c) Wykonanie energicznego łyżeczkowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego.
- d) Zaszycie otworów wewnętrznych.

Po przygotowaniu kanałów przetoki produkt leczniczy Alofisel należy podawać w dwóch następujących etapach:

1. Przygotowanie

- a) Termin ważności: należy ponownie potwierdzić termin ważności produktu Alofisel; fiolki należy wyjąć z opakowania zewnętrznego.
- b) Wymieszać zawartość fiolki w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiolki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków. Każdą fiolkę należy zużyć bezpośrednio po wytworzeniu zawiesiny, aby uniknąć ponownego opadnięcia komórek.
- c) Zdjąć kapsel z fiolki, delikatnie odwrócić ją do góry dnem i delikatnie pobrać całą zawartość fiolki przy użyciu strzykawki z tradycyjną igłą o średnicy nie mniejszej niż 22 G (*patrz punkt 4.4.*).
- d) Wymienić igłę na dłuższą, również nie cieńszą niż 22 G, aby możliwe było dotarcie do miejsc, w które produkt leczniczy ma być wstrzyknięty. Na przykład potrzebna jest igła do znieczulenia rdzeniowego o długości około 90 mm.
- e) Po wstrzyknięciu komórek z jednej fiolki w przypadku wszystkich kolejnych fiolek powtarzać kroki (b), (c) i (d).

2. Wstrzyknięcie

Należy użyć dwóch fiolek do zastosowania w okolicę otworów wewnętrznych a pozostałe dwie fiolki do wstrzykiwania wzdłuż ścian kanałów przetoki (przez otwory zewnętrzne). Po wprowadzeniu końcówki igły do miejsca wstrzyknięcia, należy lekko zaaspirować, aby uniknąć podania donaczyniowego.

- a) Wstrzyknięcie wokół otworów wewnętrznych kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez odbyt i postępować w następujący sposób:
 - w przypadku jednego otworu wewnętrznego przetoki wstrzyknąć zawartość dwóch fiolek (jednej po drugiej) w małych porcjach do tkanki otaczającej pojedynczy otwór wewnętrzny;
 - w przypadku dwóch otworów wewnętrznych przetoki wstrzyknąć zawartość pierwszej z dwóch fiolek w małych porcjach do tkanki otaczającej pierwszy otwór wewnętrzny, a następnie wstrzyknąć zawartość drugiej fiolki małymi porcjami do tkanki otaczającej drugi otwór.
- b) Wstrzyknięcie wzdłuż ścian kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez otwór zewnętrzny, a, następnie, zaczynając od światła przetoki:
 - w przypadku jednego otworu zewnętrznego wstrzyknąć osobno zawartość każdej z dwóch pozostałych fiolek pod powierzchnię tkanki wzdłuż kanału przetoki podając małe porcje zawiesiny komórek;
 - w przypadku dwóch lub trzech otworów zewnętrznych wstrzyknąć zawartość pozostałych dwóch fiolek w równych częściach do występujących kanałów. Zabieg wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki należy wykonać na podstawie poznanej uprzednio podczas opisywania przetoki anatomii i topologii kanałów przetoki. Należy upewnić się, że nie wstrzyknięto komórek do światła kanałów przetoki, aby nie dopuścić do ich wycieku.

Delikatnie rozmasować okolicę wokół otworów zewnętrznych przetoki przez 20-30 sekund, po czym przykryć otwory zewnętrzne sterylną gazą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, surowicę wołową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Ten produkt podlega wymaganiom dotyczącym identyfikowalności produktów leczniczych zawierających komórki. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwa produktu, numer serii i nazwisko pacjenta leczonego produktem muszą być przechowywane przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Informacje ogólne

Produkt leczniczy Alofisel może zawierać śladowe ilości gentamycyny lub benzylopenicyliny i streptomycyny. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów ze znaną reakcją nadwrażliwości na antybiotyki z tej grupy.

Nie zaleca się znieczulenia miejscowego z powodu nieznanego wpływu środków do znieczulenia miejscowego na wstrzykiwane komórki (patrz punkt 4.2).

Niedozwolone jest wstrzykiwanie do kanału przetoki substancji innej niż roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenku wodoru, błękitu metylowego, roztworów jodiny lub roztworów hipertonicznej glukozy) (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5) przed, podczas i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Alofisel, ponieważ może to zmniejszyć żywotność komórek i przez to skuteczność leczenia.

Do podawania produktu Alofisel nie wolno używać igły o rozmiarze mniejszym niż 22 G. Używanie cieńszych igieł może spowodować uszkodzenie komórek podczas wstrzykiwania i zmniejszenie ich żywotności, co może mieć wpływ na skuteczność leczenia.

Przenoszenie czynnika zakaźnego

Ponieważ produkt leczniczy Alofisel zawiera żywe komórki macierzyste, nie może być poddawany sterylizacji, dlatego istnieje ryzyko przenoszenia czynników zakaźnych. Jednakże ryzyko jest uważane za niskie i kontrolowane w procesie wytwarzania. Fachowy personel medyczny, który podaje darwadstocel, musi obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z przygotowaniem przetok

Przygotowanie przetok może wiązać się z bólem okolicy odbytu i bólem związanym z zabiegiem (patrz punkt 4.8).

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Alofisel nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach *in vitro* dotyczących interakcji wykazano, że na żywotność komórek i czynność immunomodulacyjną produktu leczniczego Alofisel nie ma wpływu obecność terapeutycznie istotnych stężeń leków stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (infliksymabu, metotreksatu i azatiopryny).

Nie zaleca się wstrzykiwania substancji innej niż roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenku wodoru, błękitu metylowego, roztworów jodiny lub roztworów hipertonicznej glukozy) (patrz punkt

4.2 i punkt 4.4) oraz stosowania znieczulenia miejscowego z powodu nieznanego jego wpływu na wstrzykiwane komórki (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania darwadstrocelu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania darwadstrocelu w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy darwadstrocel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Alofisel, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Dane nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Darwadstrocel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi, wynikającymi z leczenia działaniami niepożądanymi były: ropień okołoodbytniczy (Alofisel: 19,4% pacjentów; grupa kontrolna: 13,7% pacjentów), ból odbytu (Alofisel: 14,6% pacjentów; grupa kontrolna: 11,8% pacjentów) oraz przetoka okołoodbytnicza (Alofisel: 10,7% pacjentów; grupa kontrolna: 7,8% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie doświadczeń z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Ropień okołoodbytniczy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból okolicy odbytu*
	Często	Przetoka okołoodbytnicza
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból związany z zabiegiem*

*Reakcje związane z przygotowaniem przetoki w celu zastosowania leczenia występujące do 7 dni po przygotowaniu przetoki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ropień okołoodbytniczy

Do tygodnia 52. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 20 (19,4%) i 14 (13,7%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 21 i 19 ropni okołoodbytniczych, z których 4 i 5 ropni okołoodbytniczych w odpowiednich grupach (u 3,9% pacjentów w obu grupach) miało nasilenie ciężkie. Do tygodnia 104. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 15 (14,6%) i 8 (7,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 15 i 9 ropni okołoodbytniczych.

Ból okolicy odbytu

Do tygodnia 52. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 15 (14,6%) i 12 (11,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 20 i 17 zdarzeń niepożądanych w postaci bólu odbytu. Do tygodnia 104. żaden z tych bóli odbytu nie był ciężki. Ból odbytu o ciężkim nasileniu nie wystąpił u żadnego pacjenta z grupy, w której stosowano produkt Alofisel, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 takie bóle u 3,9% pacjentów.

Przetoka okołoodbytnicza

Do tygodnia 52. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 11 (10,7%) i 8 (7,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 12 i 8 przetok okołoodbytniczych. Żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia ciężkiego. Do tygodnia 104. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 5 (4,9%) i 1 (< 1,0%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 5 ciężkich i 1 ciężka przetoka okołoodbytnicza.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Alofisel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX08.

Mechanizm działania

Darwadstrocel zawiera namnożone komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej (eASC) wykazujące działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne w miejscach ze stanem zapalnym.

Przetoki okołodbytnicze zazwyczaj występują jako zmiany o charakterze szczelin penetrujące do światła jelita i okołodbytniczej powierzchni skóry; cechują się obecnością miejscowego stanu zapalnego zaostrzonego wskutek zakażenia bakteryjnego i zanieczyszczenia stolcem. W okolicy objętej stanem zapalnym dochodzi do nacieku pobudzonych limfocytów i miejscowego uwolnienia cytokin zapalnych.

Cytokiny zapalne (zwłaszcza IFN- γ) uwalniane przez pobudzone komórki układu odpornościowego (tj. limfocyty), pobudzają eASC. Po pobudzeniu eASC zaburzają proliferację aktywowanych limfocytów i redukują uwalnianie cytokin prozapalnych. Działanie immunoregulacyjne zmniejsza stan zapalny, dzięki czemu tkanki wokół kanału przetoki mogą się goić.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu ADMIRE-CD u 63/103 pacjentów leczonych eASC oceniano obecność przeciwciał swoistych dla dawcy (DSA, donor-specific antibodies) na początku badania i w 12. tygodniu. W 12. tygodniu u 23/63 (36%) pacjentów wykazano wytwarzanie przeciwciał przeciw dawcy. U 7/23 (30%) pacjentów z grupy, w której obserwowano wytwarzanie DSA w tygodniu 12, DSA zanikły do tygodnia 52. W okresie pomiędzy tygodniem 12. a 52. nie obserwowano tworzenia się DSA *de novo*. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem DSA a skutecznością i bezpieczeństwem do 52. tygodnia w badanej grupie.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Alofisel oceniono w badaniu ADMIRE-CD. Było to wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Alofisel w leczeniu złożonych przetok okołodbytniczych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Randomizacją objęto łącznie 212 pacjentów, a 205 pacjentom miejscowo wstrzyknięto darwadstrocel w dawce 120×10^6 komórek lub placebo, w stosunku 1:1. Pacjenci mieli drenowane, złożone przetoki okołodbytnicze i wykazali niedostateczną odpowiedź na stosowanie co najmniej jednego z następujących leków: antybiotyku, leku immunosupresyjnego lub inhibitora TNF. Podczas badania dozwolone było jednoczesne stosowanie w stałej dawce leków immunosupresyjnych (18% pacjentów), inhibitorów TNF (33%) lub obu tych leków (28%).

Głównym punktem końcowym była remisja w tygodniu 24. po zastosowaniu badanego leku, zdefiniowana jako kliniczne zamknięcie wszystkich leczonych przetok (brak wycieku pomimo łagodnego ucisku palcem) oraz brak zbiorników (> 2 cm) potwierdzony w zaślepionej centralnej ocenie z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging, MRI). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako: remisję kliniczną (zamknięcie kliniczne wszystkich przetok) oraz odpowiedź na leczenie (zamknięcie kliniczne co najmniej 50% przetok) w tygodniu 24. Oprócz tego prowadzono obserwację kontrolną do tygodnia 52.

	Grupa produktu Alofisel (Alofisel + leczenie standardowe*) n = 103	Grupa kontrolna (placebo + leczenie standardowe*) n = 102	Wartość p
Łączna remisja w tygodniu 24. (odsetek pacjentów)	52	35	0,019
Łączna remisja w tygodniu 52. (odsetek pacjentów)	56	38	0,009

* Obejmujące drenaż ropnia, założenie/usunięcie setonu, łyżeczkowanie, założenie szwów na otwory wewnętrzne oraz leczenie farmakologiczne.

Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 24. wynosił 55% w grupie stosowania produktu Alofisel oraz 42% w grupie kontrolnej ($p = 0,052$) przy odsetkach odpowiedzi odpowiednio 69% i 55% ($p = 0,039$).

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 52. wynosił 59% w grupie stosowania produktu Alofisel oraz 41% w grupie kontrolnej ($p = 0,012$), a odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 66% i 55% ($p = 0,114$). W ograniczonej grupie pacjentów obserwowanych do tygodnia 104. remisję kliniczną w tygodniu 104. obserwowano u 56% pacjentów w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz 40% pacjentów z grupy kontrolnej.

W grupie, w której stosowano produkt Alofisel odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 2,9% (3/103), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 9,7% (10/103).

W grupie kontrolnej pacjentów odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 4,9% (5/102), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 2,9% (3/102).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alofisel w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przetoki okołoodbytniczej (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na charakter i przeznaczenie kliniczne darwadstrocelu konwencjonalne badania farmakokinetyczne (oceniające wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację) nie znajdują zastosowania.

Przeprowadzono badania dotyczące dystrybucji biologicznej w modelach przedklinicznych mających na celu ocenę trwałości eASC w miejscu wstrzyknięcia oraz ich potencjalnej migracji do innych tkanek lub narządów. Po wstrzyknięciu szczerom pozbawionym grasicy ludzkich eASC w okolicy okołoodbytniczej i do odbytu komórki były obecne w odbytnicy i jelicie czczym w miejscu wstrzyknięcia przez co najmniej 14 dni i były niewykrywalne po 3 miesiącach. Komórki eASC nie były obecne w żadnej z badanych tkanek po 3 lub 6 miesiącach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ne przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu darwadstrocelu na rozrodczość i rozwój, ponieważ w badaniach przedklinicznych oceniających dystrybucję biologiczną nie wykazano migracji eASC do narządów rozrodczych po podaniu eASC różnymi drogami.

Podczas oceny wpływu ekspansji *ex vivo* na genetyczną stabilność komórek *in vitro* nie wykazano potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Medium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) zawierające aminokwasy, witaminy, sole i węglowodany.

Albumina ludzka.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

72 godziny

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C.

Przechowywać produkt leczniczy w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem oraz wilgocią i w pojemniku transportowym w celu utrzymania wymaganej temperatury przez cały czas do momentu zastosowania.

Pojemnik należy chronić przed działaniem źródeł ciepła i bezpośredniego światła.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie naświetlać lub nie sterylizować w inny sposób.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Fiolka ze szkła typu I. Każda fiolka zawiera 6 ml zawiesiny eASC i jest zamknięta gumowym korkiem i kapslem typu flip-off. Fiolki umieszczone są w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania: 4 fiolki.

1 dawkę stanowią 4 fiolki po 6 ml (łącznie 24 ml)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie przed podaniem

Produktu Alofisel nie wolno filtrować lub podawać za pomocą igły cieńszej niż 22 G (patrz punkt 4.4).

Bezpośrednio przed użyciem, produkt Alofisel należy wymieszać w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiolki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących użycia produktu Alofisel patrz punkt 4.2.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Alofisel (odpady stałe i płynne), muszą być traktowane i usuwane jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1261/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

TIGENIX, S.A.U.

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Alofisel do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowym właściwym organem treść i format programu edukacyjnego, w tym media wykorzystywane do komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu. Celem programu edukacyjnego jest przekazanie informacji w jaki sposób prawidłowo stosować produkt w celu minimalizacji ryzyka błędów w leczeniu oraz zwiększenia świadomości odnośnie możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Alofisel jest dopuszczony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mogą przepisywać i stosować produkt Alofisel, miały dostęp do pakietu edukacyjnego dla fachowego personelu medycznego.

- **Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego** powinny zawierać:
 - charakterystykę produktu leczniczego;
 - wytyczne dla farmaceutów zawierające instrukcje dotyczące właściwego przyjmowania i przechowywania produktu leczniczego Alofisel;
 - wytyczne w postaci prezentacji wideo dla chirurgów i innych osób należących do fachowego personelu medycznego zaangażowanych w przygotowanie i podawanie produktu Alofisel;
 - wytyczne dla chirurgów i innych osób należących do fachowego personelu medycznego opisujące sposób podawania;
 - wytyczne dla osób należących do fachowego personelu medycznego zawierające informacje dotyczące możliwości zanieczyszczenia drobnoustrojami i wskazania jak postępować w przypadku stwierdzenia obecności drobnoustrojów w hodowli.
- Powinny one zawierać następujące składowe:
 - odpowiednie dane dotyczące ryzyka błędów w leczeniu i możliwości przeniesienia czynników zakaźnych oraz dokładne dane dotyczące sposobów tego ograniczania, w tym instrukcje dotyczące przyjmowania, przechowywania i podawania (czyli przygotowania przetok, przygotowania leku i wstrzykiwania).
 - Instrukcje dotyczące postępowania z błędami dotyczącymi podawania leków i przenoszeniem czynników zakaźnych

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu monitorowania skuteczności produktu Alofisel podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, badania Cx601-0303 fazy III, badającego monoterapię produktem Cx601 złożonych przetok okołodbytnicznych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	Raport końcowy dla EMA: 1Q / 2Q 2024

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALOFISEL 5×10^6 komórek/ml zawiesina do wstrzykiwań
darwadstrocel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

W każdej fiołce znajduje się 30×10^6 komórek w 6 ml zawiesiny.
Produkt leczniczy zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: Medium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) i albumina ludzka.
Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań.
1 dawkę stanowią 4 fiołki po 6 ml (łącznie 24 ml)
 30×10^6 komórek/6 ml
4 fiołki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Produkt leczniczy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem oraz wilgocią i w pojemniku transportowym w celu utrzymania wymaganej temperatury przez cały czas do momentu zastosowania.

Nie naświetlać lub nie sterylizować w inny sposób.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera komórki ludzkie. Niewykorzystane resztki leku lub jego odpady muszą być usuwane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od ludzi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1261/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SZKLANA FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ALOFISEL 5×10^6 komórek/ml płyn do wstrzykiwań
darwadstrocel

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30×10^6 komórek/6 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Alofisel 5×10^6 komórek/ml zawiesina do wstrzykiwań darwadstrocel

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub chirurga.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym chirurgowi lub lekarzowi prowadzącemu. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Alofisel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Alofisel
3. Jak stosować lek Alofisel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Alofisel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Alofisel i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Alofisel jest darwadstrocel zawierający komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej zdrowego dorosłego dawcy (tak zwane allogeniczne komórki macierzyste) i następnie namnożone w laboratorium. Komórki macierzyste u dorosłych osób są specjalnym rodzajem komórek obecnym w wielu dojrzałych tkankach, a ich główną funkcją jest naprawa tkanki, w której występują.

Alofisel jest lekiem stosowanym w leczeniu złożonych przetok okołodbytniczych u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (choroba powodująca zapalenie jelita) w przypadku, kiedy inne objawy choroby są dobrze kontrolowane lub ich nasilenie jest łagodne. Przetoki okołodbytnicze są to nieprawidłowe kanały łączące końcowy odcinek jelita grubego (odbytnicę i odbyt) ze skórą w okolicy odbytu, powodujące powstanie jednego lub więcej otworów w okolicy odbytu. Przetoki okołodbytnicze są określane jako złożone, jeżeli mają wiele kanałów i otworów, jeżeli penetrują daleko w głąb ciała lub jeżeli są związane z innymi powikłaniami, takimi jak tworzenie zbiorników ropy (zakażonego płynu, nazywanych także ropniami). Przetoki okołodbytnicze mogą powodować ból, podrażnienie oraz wyciek ropy przez otwory w skórze.

Lek Alofisel stosuje się w przypadku braku dostatecznej poprawy po wcześniej stosowanym leczeniu przetoki. Po wstrzyknięciu w okolicę przetoki okołodbytniczej Alofisel zmniejsza stan zapalny, przez co zwiększa prawdopodobieństwo wygojenia przetoki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Alofisel

Kiedy nie podawać leku Alofisel

- jeśli pacjent ma uczulenie na darwadstrocel, surowicę wołową lub którykolwiek składnik tego leku (wymieniony w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Alofisel należy omówić to z lekarzem prowadzącym lub chirurgiem.

Alofisel może zawierać śladowe ilości gentamycyny lub benzylopenicyliny i streptomycyny (antybiotyków). Należy to wziąć pod uwagę, jeżeli pacjent ma uczulenie na te antybiotyki, ponieważ są one stosowane w procesie wytwarzania tego leku.

Alofisel jest lekiem zawierającym żywe komórki, dlatego produkt końcowy nie może być poddany wyjałowieniu. Produkt jest sprawdzany na różnych etapach procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że nie uległ zakażeniu. Ponieważ kontrola końcowa odbywa się bezpośrednio przed przekazaniem leku Alofisel do szpitala, jej wyniki nie są znane w czasie, kiedy lek jest podawany pacjentowi. W przypadku wykrycia zakażenia, co jest mało prawdopodobne, zespół leczący zostanie o tym poinformowany i, jeżeli będzie potrzeba wykonania badań laboratoryjnych lub leczenia zakażenia, pacjent zostanie o tym poinformowany. W przypadku złego samopoczucia lub wystąpienia gorączki po zabiegu należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Przed podaniem leku Alofisel przetoka pacjenta zostanie odpowiednio przygotowana. Pacjent może odczuwać ból w odbytnicy lub odbycie i ból występujący po przygotowaniu przetoki.

Po otrzymaniu leku Alofisel pacjent nie może być dawcą krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepów.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza prowadzącego lub chirurga przed zastosowaniem tego leku. Terapii lekiem Alofisel nie zaleca się w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas terapii lekiem Alofisel.

Wpływ leku Alofisel na kobiety karmiące piersią nie jest znany i lek może zaszkodzić dziecku karmionemu piersią. Lekarz pacjentki pomoże jej podjąć decyzję, czy powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Alofisel, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z leczenia lekiem Alofisel dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, że lek Alofisel będzie mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania narzędzi lub maszyn.

3. Jak stosować lek Alofisel

Lek Alofisel zawsze będzie podany pacjentowi przez fachowy personel medyczny.

Pacjent może odbyć wstępną konsultację z chirurgiem na 2 do 3 tygodni przed podaniem leku Alofisel. Poniższe informacje dotyczą dnia w którym lek Alofisel będzie podawany.

Lek Alofisel jest wstrzykiwany przez chirurga do tkanki kanału przetoki.

Zalecana dawka wynosi 4 fiołki po 6 ml (120×10^6 komórek).

Przed podaniem leku Alofisel pacjent zostanie znieczulony.

Po znieczuleniu (ogólnym lub miejscowym) chirurg:

- Przygotuje przetoki roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i usunie wszelkie tkanki bliznowate.
- Zasyje wewnętrzne otwory przetok.
- Wstrzyknie lek Alofisel. Połowa dawki zostanie wstrzyknięta do tkanki wokół wewnętrznych otworów przetok, a połowa do tkanki wzdłuż ścian przetoki.
- Delikatnie rozmasuje okolicę, w której przetoka otwiera się na skórze w okolicy odbytu przez 20-30 sekund.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub chirurga.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane terapii lekiem Alofisel związane są z przygotowaniem przetok. Te działania niepożądane mają zasadniczo nasilenie łagodnie i ustępują w przeciągu dni następujących po zabiegu. Te działania niepożądane mogą wystąpić do siedmiu dni po zabiegu.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej, niż u 1 na 10 pacjentów):

- ropień okołoodbytniczy,
- przetoka okołoodbytnicza,
- ból okolicy odbytnicy lub odbytu,
- ból związany z zabiegiem (po zabiegu przygotowania przetoki).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub chirurgowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Alofisel

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku.

Przechowywać w temperaturze od 15 °C do 25 °C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem oraz wilgocią i w pojemniku transportowym w celu utrzymywania wymaganej temperatury przez cały czas do czasu podania.

Leku Alofisel nie wolno naświetlać lub sterylizować w inny sposób.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Alofisel

- Substancją czynną leku jest darwadstrocel składający się z ludzkich komórek macierzystych pobranych z tkanki tłuszczowej zdrowego dorosłego dawcy, a następnie hodowanych (namnażanych) w laboratorium i dostarczany w stężeniu 5×10^6 komórek na 1 mililitr w fiolkach zawierających 6 mililitrów, czyli 30×10^6 komórek.
- Do przechowania komórek użyte zostały dwie substancje dodatkowe: jedną z nich jest płyn nazywany pożywką DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) zawierający substancje odżywcze dla komórek (aminokwasy, witaminy, sole i węglowodany), a drugą albumina ludzka, która jest naturalnym białkiem występującym w organizmie człowieka.

Jak wygląda lek Alofisel i co zawiera opakowanie

Lek Alofisel ma postać zawiesiny do wstrzykiwań. Podczas transportu komórki mogą opaść na dno fiołki tworząc osad, przez co konieczne będzie ponowne wytworzenie zawiesiny. Po ponownym wytworzeniu zawiesiny (poprzez delikatne uderzanie) lek Alofisel ma postać jednorodnej zawiesiny o barwie białej do żółtawej.

Lek Alofisel jest dostarczany dla określonego pacjenta. Dawka leku Alofisel dla jednego pacjenta składa się z 4 szklanych fiołek, z których każda zawiera 6 mililitrów leku Alofisel umieszczonych w pudełku tekturowym.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

Ten produkt leczniczy obowiązują wymagania dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych zawierających komórki. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwa produktu, numer serii i nazwisko pacjenta leczonego produktem muszą być przechowywane przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Przygotowanie przed podaniem

Produktu Alofisel nie wolno filtrować lub podawać za pomocą igły cieńszej niż 22 G. Bezpośrednio przed użyciem, produkt Alofisel należy wymieszać w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiołki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków.

Sposób podawania

Bezpośrednio przed zastosowaniem produktu leczniczego Alofisel kanał przetoki należy przygotować w następujący sposób:

- a) Usunięcie setonów, jeżeli były zakładane.
- b) Identyfikacja położenia wewnętrznych otworów przetoki. W tym celu zaleca się wstrzykiwanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przez otwory zewnętrzne do momentu, aż zaczną wydostawać się przez otwory wewnętrzne. Wstrzykiwanie jakiegokolwiek innej substancji do kanałów przetoki, takiej jak nadtlenek wodoru, błękit metylenowy, roztwory jodiny lub hipertoniczne roztwory glukozy jest niedozwolone, ponieważ środki te zmniejszają żywotność komórek, które mają być wstrzyknięte (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5)
- c) Wykonanie energicznego łyżeczkowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego.
- d) Zaszycie otworów wewnętrznych.

Po przygotowaniu kanałów przetoki produkt leczniczy Alofisel należy podawać w dwóch następujących etapach:

1. Przygotowanie

- a) Termin ważności: należy ponownie potwierdzić termin ważności produktu Alofisel; fiołki należy wyjąć z opakowania zewnętrznego.
- b) Wymieszać zawartość fiołki w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiołki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków. Każdą fiołkę należy zużyć bezpośrednio po wytworzeniu zawiesiny, aby uniknąć ponownego opadnięcia komórek.
- c) Zdjąć kapsel z fiołki, delikatnie odwrócić ją do góry dnem i delikatnie pobrać całą zawartość fiołki przy użyciu strzykawki z tradycyjną igłą o średnicy nie mniejszej niż 22 G (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
- d) Wymienić igłę na dłuższą, również nie cieńszą niż 22 G, aby możliwe było dotarcie do miejsc, w które produkt leczniczy ma być wstrzyknięty. Na przykład potrzebna jest igła do znieczulenia rdzeniowego o długości około 90 mm.
- e) Po wstrzyknięciu komórek z jednej fiołki w przypadku wszystkich kolejnych fiołek powtarzać kroki (b), (c) i (d).

2. Wstrzyknięcie

Należy użyć dwóch fiołek do zastosowania w okolicę otworów wewnętrznych a pozostałe dwie fiołki do wstrzykiwania wzdłuż ścian kanałów przetoki (przez otwory zewnętrzne). Po wprowadzeniu końcówki igły do miejsca wstrzyknięcia, należy lekko

zaaspirować, aby uniknąć podania donaczyniowego.

- a) Wstrzyknięcie wokół otworów wewnętrznych kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez odbyt i postępować w następujący sposób:
 - w przypadku jednego otworu wewnętrznego przetoki wstrzyknąć zawartość dwóch fiolek (jednej po drugiej) w małych porcjach do tkanki otaczającej pojedynczy otwór wewnętrzny;
 - w przypadku dwóch otworów wewnętrznych przetoki wstrzyknąć zawartość pierwszej z dwóch fiolek w małych porcjach do tkanki otaczającej pierwszy otwór wewnętrzny, a następnie wstrzyknąć zawartość drugiej fiołki małymi porcjami do tkanki otaczającej drugi otwór.

- b) Wstrzyknięcie wzdłuż ścian kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez otwór zewnętrzny, a następnie zaczynając od światła przetoki:
 - w przypadku jednego otworu zewnętrznego wstrzyknąć osobno zawartość każdej z dwóch pozostałych fiolek pod powierzchnię tkanki wzdłuż kanału przetoki podając małe porcje zawiesiny komórek;
 - w przypadku dwóch lub trzech otworów zewnętrznych wstrzyknąć zawartość pozostałych dwóch fiolek w równych częściach do występujących kanałów. Zabieg wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki należy wykonać na podstawie poznanej uprzednio podczas opisywania przetoki anatomii i topologii kanałów przetoki. Należy upewnić się, że nie wstrzyknięto komórek do światła kanałów przetoki, aby nie dopuścić do ich wycieku.

Delikatnie rozmasować okolicę wokół otworów zewnętrznych przetoki przez 20-30 sekund, po czym przykryć otwory zewnętrzne sterylną gazą.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usuwania produktu leczniczego

Nie wykorzystany produkt leczniczy i wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Alofisel (odpady stałe i płynne), muszą być traktowane i usuwane jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.