

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Alofisel 5×10^6 buniek/ml injekčná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Alofisel (darvadstrocel) sú expandované ľudské alogénne mezenchymálne dospelé kmeňové bunky extrahované z tukového tkaniva (expandované kmeňové bunky z tukového tkaniva – eASC).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá injekčná liekovka obsahuje 30×10^6 buniek (eASC) v 6 ml suspenzie, čo zodpovedá koncentrácii 5×10^6 buniek/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia (injekcia)

Suspenzia buniek sa môže v dolnej časti injekčnej liekovky usadiť a vytvoriť sediment. Po jemnej resuspendácii je liek biela až žltkastá homogénna suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alofisel je indikovaný na liečbu komplexných perianálnych fistúl u dospelých pacientov s neaktívnou alebo mierne aktívnou luminálnou Crohnovou chorobou, keď sa preukázala neprimeraná odpoveď fistúl na minimálne jednu konvenčnú alebo biologickú liečbu. Alofisel má byť podaný len po kondicionovaní fistúl (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Alofisel majú podávať iba špecializovaní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Alofisel indikovaný.

Dávkovanie

Jedna dávka darvadstrocelu obsahuje 120×10^6 buniek dodaných v 4 injekčných liekovkách. Každá injekčná liekovka obsahuje 30×10^6 buniek v 6 ml suspenzie. Na liečbu až dvoch vnútorných a až troch vonkajších ústí sa musí podať celý obsah štyroch injekčných liekoviek. Znamená to, že dávkou 120×10^6 buniek je možné liečiť až tri fistulové trakty, ktoré ústia do perianálnej oblasti.

Účinnosť alebo bezpečnosť opakovaného aplikovania Alofiselu nebola stanovená.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Údaje o používaní darvadstrocelu staršou populáciou sú obmedzené, ale vzhľadom na jeho bunkový charakter a lokálnu cestu podania sa neočakáva, že by sa pomer prínosu a rizika darvadstrocelu u starších pacientov líšil od toho, ktorý bol pozorovaný u mladších pacientov. U starších pacientov preto nie je potrebné upravovať dávky.

Porucha funkcie pečene

Údaje o používaní darvadstrocelu pacientmi s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii. Vzhľadom na jeho bunkový charakter a lokálnu cestu podania sa však neočakáva, že by sa pomer prínosu a rizika darvadstrocelu u pacientov s poruchou funkcie pečene líšil od toho, ktorý bol pozorovaný u pacientov bez poruchy funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene preto nie je potrebné upravovať dávky.

Porucha funkcie obličiek

Údaje o používaní darvadstrocelu pacientmi s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii. Vzhľadom na jeho bunkový charakter a lokálnu cestu podania sa však neočakáva, že by sa pomer prínosu a rizika darvadstrocelu u pacientov s poruchou funkcie obličiek líšil od toho, ktorý bol pozorovaný u pacientov bez poruchy funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebné upravovať dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť darvadstrocelu u detí a dospelých vo veku do 17 rokov zatiaľ neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na podanie injekcie do tkaniva fistulového traktu v chirurgickom prostredí v anestézii (celkovej alebo lokálnej (pozri časť 4.4)), ako je popísané nižšie.

V súlade s liečebnými štandardmi komplexných perianálnych fistúl sa ešte pred začatím liečby vyžaduje charakterizácia pacientových fistúl. Odporúča sa, aby sa najmenej 2 až 3 týždne pred dňom podania vykonala prípravná operácia zahŕňajúca preskúmanie anatómie fistuly (pod anestézou) (počet existujúcich fistúl a ústí), topografie (rozsahu a vzťahu k zvieračom a iným panvovým svalom), potenciálnych súvisiacich komplikácií (ako sú napríklad abscesy) a zistenie či lokálne ochorenie sliznice je mierne alebo neaktívne. Odporúča sa dôkladná kyretáž všetkých fistulových traktov s osobitým dôrazom na oblasť vnútorných otvorov použitím kovovej kyrety. V prípade prítomnosti abscesu sa v súlade s bežnými chirurgickými postupmi, vyžaduje incízia, drenáž a v náležitých prípadoch zavedenie Setonovho drénu. Pred plánovaným podaním Alofiselu sa chirurg musí ubezpečiť, že nie sú prítomné žiadne abscesy.

Bezprostredne pred podaním Alofiselu musia byť fistulové trakty najprv kondicionované nasledovným spôsobom:

- a) Ak sú založené setony, musia sa odstrániť.
- b) Identifikujte umiestnenie vnútorných ústí. Na vykonanie tohto kroku je odporúčané vstrekovanie roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez vonkajšie otvory, pokiaľ nezačne vytekať cez vnútorné otvory. Je zakázané vstrekovanie akýchkoľvek iných látok cez fistulové trakty, napríklad peroxidu vodíka, metylénovej modrej, jódoých roztokov alebo hypertonických roztokov glukózy, pretože ohrozujú životaschopnosť buniek, ktoré majú byť vstreknuté (pozri časť 4.4 a časť 4.5).
- c) Kovovou kyretou vykonajte dôkladnú kyretáž všetkých fistulových traktov s osobitným dôrazom v oblastiach vnútorných ústí.
- d) Sutúrou uzatvorte vnútorné ústia.

Po kondicionovaní fistulových traktov by ste mali podať Alofisel podľa nasledujúcich dvoch krokov:

1. Príprava

- a) Doba expirácie: Dátum Alofiselu musí byť opätovne potvrdený; následne môžu byť liekovky vybraté z vonkajšieho obalu.
- b) Resuspendujte bunky jemným poklepaním spodnej časti injekčných liekoviek, pokiaľ nezískate homogénnu suspenziu. Zabráňte pritom tvorbe bublín. Všetky injekčné liekovky by mali byť použité ihneď po resuspendácii, aby sa zabránilo opätovnej sedimentácii buniek.
- c) Odstráňte kryt injekčnej liekovky, jemne ju prevráťte hore dnom a jemne natiahnite celý obsah pomocou striekačky s konvenčnou ihlou priemeru nie menšieho ako 22G (pozri časť 4.4).
- d) Vymeňte ihlu za dlhšiu, rovnako s priemerom nie menším ako 22G, aby ste dosiahli na zamýšľané miesta aplikácie. Vyžaduje sa napríklad ihla na miechovú anestéziu s dĺžkou okolo 90 mm.
- e) Po vstreknutí buniek z jednej injekčnej liekovky zopakujte kroky (b), (c) a (d) pri všetkých zvyšných injekčných liekovkách.

2. Injekcia

Dve injekčné liekovky majú byť použité na vnútorné ústia a zvyšné dve na injekciu pozdĺž stien fistulových traktov (cez vonkajšie ústia). Po vpichnutí hrotu ihly do jednotlivých zamýšľaných miest aplikácie, jemne aspirujte, aby ste zabránili intravaskulárnemu podaniu.

- a) Injekcia do okolia vnútorných ústí fistulových traktov: vložte ihlu cez konečník a postupujte nasledovne:
 - Ak je prítomné jedno vnútorné ústie, vstreknite obsah oboch injekčných liekoviek (jednu po druhej) v malých dávkach do tkaniva okolo jedného vnútorného ústia.
 - Ak sú prítomné dve vnútorné ústia, vstreknite obsah prvej z dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách do tkaniva okolo jedného vnútorného ústia. Potom vstreknite obsah druhej injekčnej liekovky v malých množstvách do tkaniva okolo druhého vnútorného ústia.
- b) Injekcia pozdĺž stien fistulového traktu: vložte ihlu cez vonkajšie ústie a z vnútra lúmenu fistuly vykonajte nasledovné:
 - Ak je prítomné jedno vonkajšie ústie, vstreknite samostatne obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách povrchovo do tkaniva stien fistulových traktov. Ak sú prítomné dve alebo tri vonkajšie ústia, vstreknite obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek v rovnomernom množstve medzi príslušné trakty. Aplikácia injekcie pozdĺž stien fistulových traktov by mala byť vykonaná na základe predchádzajúcej znalosti anatómie a topografie fistulových traktov, ktoré boli určené počas charakterizácie fistuly. Zaistite, aby nedošlo k vstreknutiu buniek do lúmenu fistulových traktov a ich vytečeniu.

Oblasť okolo vonkajších ústí 20-30 sekúnd jemne masírujte a potom otvory zakryte sterilným obvazom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, hovädzie sérum alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky sledovateľnosti pre lieky na bunkovú terapiu. Na zaistenie sledovateľnosti sa musí názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta uchovať na dobu 30 rokov po dátume expirácie lieku.

Všeobecné informácie

Alofisel môže obsahovať stopové množstvá buď gentamicínu, alebo benzylpenicilínu a streptomycínu. Toto musí byť zohľadnené v prípade pacientov so známou precitlivosťou na tieto triedy antibiotík. Lokálnu anestéziu sa neodporúča, pretože účinok lokálnych anestetík na vstreknuté bunky nie je známy (pozri časť 4.2).

Pred injekciou Alofiselu, počas nej a aj po nej je zakázané použiť vo fistulových traktach injekciu inej látky ako je roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (napr. peroxid vodíka, metylénová modrá, jódové roztoky alebo hypertonické roztoky glukózy) (pozri časť 4.2 a časť 4.5), pretože tieto môžu poškodiť životaschopnosť buniek, a tým ovplyvniť účinnosť liečby.

Alofisel sa nesmie podať použitím ihly priemeru menšieho ako 22G. Ihly užšej, s menším priemerom môžu počas vstrekovania narušiť bunky a poškodiť životaschopnosť buniek, a tým ovplyvniť účinnosť liečby.

Prenos infekčných činiteľov

Keďže Alofisel je liečba živými kmeňovými bunkami, nedá sa sterilizovať a existuje riziko prenosu pôvodcov infekcie, aj keď sa toto riziko považuje za nízke a kontrolované výrobným procesom. Zdravotnícki pracovníci podávajúci darvadstrocel musia preto pacientov po liečbe sledovať ohľadne prejavov a príznakov infekcií a v prípade potreby ich primerane liečiť.

Reakcie na kondicionovanie

S kondicionovaním fistúl bola spojená proktalgia a procedurálna bolesť (pozri časť 4.8).

Darcovstvo orgánov, tkaniva a buniek

Pacienti liečení Alofiselom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in vivo*.

Interakčné štúdie *in vitro* preukázali, že životaschopnosť buniek a imunomodulačnú funkciu Alofiselu neovplyvňuje prítomnosť klinicky zodpovedajúcich koncentrácií konvenčných terapií Crohnovej choroby (infliximab, metotrexát and azatioprin).

Neodporúča sa vstrekovanie inej látky ako je roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (napr. peroxid vodíka, metylénová modrá, jódové roztoky alebo hypertonické roztoky glukózy) (pozri časť 4.2 a časť 4.4) do fistulových traktov a použitie lokálnej anestézie, pretože nie je známy ich účinok na vstreknuté bunky (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití darvadstrocelu u tehotných žien.

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách. (pozri časť 5.3).

Darvadstrocel sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa darvadstrocel vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Alofiselom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Darvadstrocel nemá žiadny alebo iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré boli hlásené počas liečby, boli análny absces (Alofisel: 19,4 % pacientov; kontrolná skupina: 13,7 % pacientov), proktalgia (Alofisel: 14,6 % pacientov; kontrolná skupina: 11,8 % pacientov) a análna fistula (Alofisel: 10,7 % pacientov; kontrolná skupina: 7,8 % pacientov).

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z klinického skúšania a po uvedení lieku na trh a reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca(e) reakcia(e)
Infekcie a nákazy	Časté	Análny absces
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Proktalgia*
	Časté	Análna fistula
Úrazy, otravy a procedurálne komplikácie	Časté	Procedurálna bolesť*

* Reakcie na kondicionovanie, ktoré sa vyskytli do siedmich dní po príprave fistuly z dôvodu aplikácie liečby.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Análny absces

Do 52. týždňa sa u 20 (19,4 %) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo 21 análnych abscesov a v kontrolnej skupine sa u 14 (13,7 %) vyskytlo 19 análnych abscesov, z čoho 4 análne abscesy v skupine pacientov s Alofiselom a 5 análnych abscesov v kontrolnej skupine (celkovo 3,9 % pacientov v oboch skupinách) bolo silnej intenzity. Do 104. týždňa sa u 15 (14,6 %) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo 15 závažných análnych abscesov a v kontrolnej skupine sa u 8 (7,8 %) pacientov vyskytlo 9 závažných análnych abscesov.

Proktalgia

Do 52. týždňa sa u 15 (14,6 %) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo 20 proktalgií a v kontrolnej skupine sa u 12 (11,8 %) vyskytlo 17 proktalgií. Žiadna z uvedených proktalgií v rámci oboch skupín nebola klasifikovaná ako závažná v rámci sledovania až do 104. týždňa. U žiadneho pacienta v skupine s Alofiselom sa nevyskytla proktalgia silnej intenzity a v kontrolnej skupine sa u 3,9 %

pacientov vyskytli 4 proktalgie silnej intenzity.

Análna fistula

Do 52. týždňa sa u 11 (10,7 %) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo 12 análnych fistúl a v kontrolnej skupine sa u 8 (7,8 %) pacientov vyskytlo 8 análnych fistúl. Žiadna z nich nebola silnej intenzity. Do 104. týždňa sa u 5 (4,9 %) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo 5 závažných análnych fistúl a v kontrolnej skupine sa u 1 (< 1,0 %) pacienta vyskytla 1 závažná análna fistula.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania Alofiselom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX08.

Mechanizmus účinku

Darvadstrocel obsahuje expandované kmeňové bunky z tukového tkaniva (eASC), ktoré v zapálených miestach vykazujú imunomodulačné a protizápalové účinky.

Análne fistuly sa zvyčajne vyskytujú v podobe trhlín prenikajúcich do črevného lúmenu a povrchu kože v perianálnej oblasti a vyznačujú sa lokálnym zápalom zosilneným bakteriálnymi infekciami a fekálnou kontamináciou. V zapálenom mieste dochádza k infiltrácii aktivovaných lymfocytov a lokálnemu vyplavovaniu zápalových cytokínov.

Zápalové cytokíny, konkrétne interferón gamma (IFN- γ) vylučovaný aktivovanými bunkami imunitného systému (t. j. lymfocytmi), aktivujú eASC. eASC po aktivácii narušujú proliferáciu aktivovaných lymfocytov a znižujú vylučovanie prozápalových cytokínov. Táto imunoregulačná aktivita znižuje zápal, čo pomáha hojeniu tkaniva okolo fistulového traktu.

Farmakodynamický účinok

V štúdií ADMIRE-CD bolo 63/103 pacientov podstupujúcich liečbu eASC posudzovaných na prítomnosť špecifických protilátok typu anti-donor na začiatku liečby a v 12. týždni. V 12. týždni sa preukázala u 23/63 (36 %) tvorba protilátok typu anti-donor. Z pacientov s donor-špecifickými protilátkami (DSA) v 12. týždni malo 30 % z nich v 52. týždni potvrdenú neprítomnosť DSA. Medzi 12. a 52. týždňom nebola pozorovaná žiadna *de novo* tvorba DSA. Do 52 týždňa nebola pozorovaná žiadna súvislosť medzi DSA výsledkami v testovanej skupine na bezpečnosť alebo účinnosť v testovanej podskupine.

Klinická účinnosť

Účinnosť Alofiselu bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom, paralelnými liečebnými skupinami, ADMIRE-CD. Išlo multicentrickú štúdiu, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť Alofiselu v liečbe komplexných perianálnych fistúl u pacientov s Crohnovou chorobou.

Celkovo bolo randomizovaných 212 pacientov, 205 pacientov dostalo injekciu buď s darvadstrocelom 120×10^6 buniek alebo placebom, a to v pomere 1:1. Zaradení pacienti mali secernujúce komplexné perianálne fistuly s neprimeranou odpoveďou na aspoň jednu z nasledujúcich liečob: antibiotiká, imunosupresíva alebo protilátky proti TNF. Počas štúdie bolo povolené súbežné užívanie stabilných dávok imunosupresív (18 % pacientov), protilátok proti TNF (33 %) alebo oboch (28 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola kombinovaná remisia v 24. týždni po liečbe v rámci štúdie, ktorá bola definovaná ako klinické uzatvorenie všetkých liečených fistúl (nepítomnosť výtoky ani po jemnom stlačení prstom) a nepítomnosť nahromadeného sekrétu (> 2 cm) –potvrdené zaslepeným vyhodnotením centrálnou magnetickou rezonanciou. Kľúčové sekundárne ciele boli definované ako klinická remisia (klinické uzatvorenie všetkých liečených fistúl) a odpoveď (klinické uzatvorenie aspoň 50 % všetkých liečených fistúl) v 24. týždni. Pacienti boli ďalej sledovaní až do 52. týždňa.

	Skupina Alofiselu (Alofisel + štandardná liečba*) N = 103	Kontrolná skupina (Placebo + štandardná liečba*) N = 102	P Hodnota
Kombinovaná remisia v 24. týždni (% pacientov)	52	35	0,019
Kombinovaná remisia v 52. týždni (% pacientov)	56	38	0,009

* Vráťane drenáže abscesov, založenia/odstránenia setónov, kyretáže, sutúry vnútorných otvorov a farmakologickej liečby

Výsledky kľúčových sekundárnych cieľov preukázali, že podiel pacientov s klinickou remisiou v 24. týždni bol 55 % v skupine s Alofiselom a 42 % v kontrolnej skupine ($p = 0,052$), pričom miery dosiahnutej odpovede boli 69 % a 55 % ($p = 0,039$).

Podiel pacientov s klinickou remisiou v 52. týždni bol 59 % v skupine s Alofiselom a 41 % v kontrolnej skupine ($p = 0,012$), pričom miery dosiahnutej odpovede boli 66 % a 55 % ($p = 0,114$). Sledovanie obmedzeného počtu pacientov pokračovalo až do 104. týždňa, kedy bol podiel pacientov s klinickou remisiou 56 % v skupine s Alofiselom a 40 % v kontrolnej skupine.

V skupine s Alofiselom bolo 2,9 % (3/103) pacientov, ktorí mali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly, a 9,7 % (10/103) pacientov, ktorí nemali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly.

V kontrolnej skupine bolo 4,9 % (5/102) pacientov, ktorí mali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly, a 2,9 % (3/102) pacientov, ktorí nemali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií zameraných na Alofisel v minimálne jednej podskupine pediatrickej populácie pri liečbe análnych fistúl (informácie o pediatrickom použití pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Charakter a zamýšľané klinické použitie darvadstrocelu neumožňujú vykonať konvenčné štúdie farmakokinetiky (absorpcia, distribúcia, metabolizmus a eliminácia).

Uskutočnili sa biodistribučné štúdie na predklinických modeloch, ktorých cieľom bolo zhodnotiť zotrúvanie buniek eASC v mieste aplikácie a ich potenciálnu migráciu do iných tkanív alebo sústav orgánov. Po perianálnej a intrarektálnej injekcii ľudských buniek eASC do atymických potkanov boli

bunky prítomné v konečníku a lačniku na mieste vpichnutia minimálne 14 dní a po 3 mesiacoch boli nezistiteľné. eASC neboli prítomné v žiadnom tkanive analyzovanom po 3 alebo 6 mesiacoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity neboli v prípade darvadstrocelu vykonané, pretože predklinické štúdie biodistribúcie nenaznačovali po podaní buniek eASC rôznymi cestami žiadnu migráciu ani integráciu buniek eASC do reprodukčných orgánov.

Vplyv *ex vivo* expanzie na genetickú stabilitu buniek bol stanovený *in vitro* bez akýchkoľvek náznakov karcinogénneho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Médium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (obsahujúce aminokyseliny, vitamíny, soli a sacharidy).
Ľudský albumín.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

72 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 °C až 25 °C.

Liek uchovávajúte po celú dobu až do podania vo vonkajšej kartónovej škatuli na ochranu pred svetlom a vlhkosťou a vo vnútri prepravného kontajnera, aby sa zachovala požadovaná teplota.

Prepravný kontajner uchovávajúte mimo zdrojov tepla a priameho svetla.

Nechladíte ani nezmrazujete.

Nevystavujte žiareniu alebo inej sterilizácii.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Sklenené injekčné liekovky typu I. Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml suspenzie eASC a je uzavretá gumenou zátkou a tesnením typu flip-off. Injekčné liekovky sú vložené v kartónovej škatuli.

Veľkosť balenia: 4 liekovky.

1 dávka je obsiahnutá v štyroch injekčných liekovkách s objemom 6 ml (celkovo 24 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava pred podaním

Alofisel sa nesmie filtrovať, alebo aplikovať s použitím ihly priemeru menšieho ako 22G (pozri časť 4.4). Bezprostredne pred použitím musí byť Alofisel resuspendovaný jemným poklepaním na dno injekčnej liekovky, kým sa nedosiahne homogénna suspenzia, je potrebné zabrániť tvorbe bublín. Pre ďalšie informácie ako používať Alofisel, pozri časť 4.2.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Alofiselom (pevný a tekutý odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1261/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. Marec 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

TIGENIX, S.A.U.

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o- bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred spustením predaja Alofiselu v každom členskom štáte je držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH, marketing authorization holder) povinný poskytnúť súhlas príslušným vnútroštátnym orgánom s obsahom a formou vzdelávacieho programu vrátane spôsobu komunikácie a distribúcie, ako aj ďalších aspektov programu. Cieľom vzdelávacieho programu je poskytnúť informácie o tom, ako správne

podávať liek tak, aby sa minimalizovalo riziko nesprávnej medikácie a zvýšilo povedomie o potenciálnom prenose infekčných agens.

MAH je povinný zaručiť, že v každom z členských štátov, v ktorých sa Alofisel uvedie na trh, všetci zdravotnícky pracovníci u ktorých sa predpokladá zaobchádzanie s Alofiselom a podávanie Alofiselu, majú prístup k vzdelávaciemu balíku pre zdravotnícky personál.

- **Vzdelávacie materiály pre zdravotnícky personál** by mali obsahovať:
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku
 - Návod pre lekárnikov s pokynmi na správne prevzatie a skladovanie Alofiselu.
 - Návod v podobe videa pre lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa zúčastňujú prípravy a podania Alofiselu.
 - Návod pre lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov opisujúci spôsob podania
 - Návod pre zdravotníckych pracovníkov s informáciami o potenciálnych mikroorganizmoch a s informáciami a odporúčanými krokmi, podľa ktorých treba postupovať v prípade identifikácie pozitívnej kultúry.

- Tieto by mali obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
 - Príslušné informácie o riziku nesprávnej medikácie a potenciálneho prenosu infekčných agens a podrobnosti o tom, ako ich minimalizovať, vrátane pokynov na prijatie, skladovanie a podávanie (t. j. kondicionovanie fistúl, prípravu a injekciu).
 - Pokyny, ako postupovať pri nesprávnej medikácii a prenose infekčných pôvodcov.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Za účelom sledovania účinnosti Alofiselu, musí držiteľ povolenia predložiť výsledky randomizovanej, dvojito-zaslepenej placebo- kontrolovanej štúdie fázy III.,s označením Cx601-0303, skúmajúcej jedno podanie Cx601 na liečbu komplexných perianálnych fistúl u pacientov s Crohnovou chorobou.	Záverečná správa pre agentúru EMA: 1. a 2. kvartál 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Alofisel 5×10^6 buniek/ml injekčná suspenzia
darvadstrocel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 30×10^6 buniek v 6 ml suspenzie.
Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: Médium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) a ľudský albumín. **Ďalšie informácie** nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia

1 dávka obsiahnutá v štyroch injekčných liekovkách s objemom 6 ml (celkovo 24 ml)

30×10^6 buniek/6 ml

4 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote 15 °C až 25 °C.

Nechladíte ani nezmrazujete.

Liek uchovávajújte po celú dobu až do podania vo vonkajšej kartónovej škatuli na ochranu pred svetlom a vlhkosťou a vo vnútri prepravného kontajnera, aby sa zachovala požadovaná teplota.

Nevystavujte žiareniu alebo inej sterilizácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1261/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Alofisel 5×10^6 buniek/ml injekcia
darvadstrocel

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30×10^6 buniek/6 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Alofisel 5 × 10⁶ buniek/ml injekčná suspenzia darvadstrocel

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri 4. časť.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Alofisel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Alofisel
3. Ako používať Alofisel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Alofisel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Alofisel a na čo sa používa

Liečivo Alofiselu je darvadstrocel, ktorý pozostáva z kmeňových buniek z tukového tkaniva zdravého dospelého darcu (tzv. alogénne kmeňové bunky), ktoré sú následne kultivované v laboratóriu. Dospelé kmeňové bunky sú špeciálnym typom buniek nachádzajúcim sa vo väčšine dospelých tkanív, ktorých hlavnou úlohou je regenerovať tkanivo, v ktorom sa nachádzajú.

Alofisel je liek používaný na liečbu komplexných perianálnych fistúl u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou (ochorením spôsobujúcim črevný zápal), keď jej ostatné symptómy sú kontrolované alebo majú miernu intenzitu. Perianálne fistuly sú abnormálne kanály spájajúce časti hrubého čreva (konečník a análny otvor) s kožou v blízkosti análneho otvoru, v ktorej vznikne jeden alebo viac otvorov. Za komplexné sa považujú vtedy, keď majú viacero kanálov a otvorov, ak prenikajú hlboko do tela alebo sú spojené s ďalšími komplikáciami, napríklad hromadením hnisu (infikovaná tekutina tiež nazývaná abscesy). Perianálne fistuly môžu spôsobiť bolesť, zvýšenú dráždivosť a vylučovanie hnisu cez otvory v koži.

Alofisel sa používa, keď fistuly dostatočne nereagovali na predchádzajúcu liečbu. Alofisel vstreknutý do okolia perianálnych fistúl znižuje ich zápal, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť ich zhojenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Alofisel

Alofisel vám nesmie byť podaný v nasledujúcich prípadoch

- ak ste alergický na darvadstrocel, hovädzie sérum alebo ktorúkoľvek zložku tohto lieku (uvedené v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Skôr ako vám bude Alofisel podaný, poraďte sa s lekárom.

Alofisel môže obsahovať stopy buď gentamicínu, alebo benzylpenicilínu a streptomycínu (antibiotík). Táto skutočnosť musí byť zvážená, ak ste alergický/-á na uvedené antibiotiká, pretože sa používajú vo výrobnom procese tohto lieku.

Alofisel predstavuje liečbu živými bunkami, a preto sa finálny vyprodukovaný liek nesmie sterilizovať. Liek je v rôznych etapách výroby kontrolovaný, aby sa zabezpečilo, že nie je infikovaný. Finálna kontrola sa vykonáva bezprostredne pred odoslaním Alofiselu do nemocnice, takže jej výsledky nie sú známe v čase, keď vám je liek podaný. V nepravdepodobnom prípade, že výsledky odhalia infekciu, bude o tom informovaný váš lekársky tím a poskytne vám informácie, či je potrebné uskutočniť laboratórne testy, alebo či je potrebné infekciu liečiť. V prípade, že sa po zákroku cítite zle alebo máte horúčku, informujte o tom čo najskôr lekára.

Predtým, ako dostanete Alofisel, podstúpite prípravu fistúl. Môže sa u vás vyskytnúť bolesť v konečníku alebo análnom otvore, ktorá sa vyskytne po príprave fistuly.

Potom, ako dostanete Alofisel, nesmiete darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Deti a dospelí

Tento liek nepodávajú deťom ani dospelým vo veku menej ako 18 rokov. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný pri používaní u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom/chirurgom ešte predtým, ako vám bude podaný tento liek. Liečba Alofiselom sa neodporúča počas gravidity. Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby Alofiselom používať účinnú antikoncepciu.

Účinok Alofiselu na dojčiace ženy nie je známy a môže poškodiť dojčené dieťa. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte ukončiť dojčenie alebo prestať užívať Alofisel, pričom zväží prínos dojčenia pre dieťa a prínos Alofiselu pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

V prípade Alofiselu nie je pravdepodobné, že by mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo používať stroje či nástroje.

3. Ako používať Alofisel

Alofisel vám vždy bude podávať zdravotnícky pracovník.

2 až 3 týždne pred podaním Alofiselu ste mohli mať konzultáciu s chirurgom. Nasledujúce informácie sa týkajú dňa, keď sa Alofisel podáva.

Alofisel injikuje chirurg do tkaniva fistulového traktu.

Odporúčaná dávka sú 4 injekčné liekovky (120×10^6 buniek).

Pred začatím liečby Alofiselom dostanete anestetikum.

Po zavedení anestézie (celkovej alebo lokálnej) a nadobudnutí jej účinku váš chirurg:

- pripraví fistuly roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a odstráni jazvové tkanivo.
- zašije vnútorné otvory fistúl.
- vstrekuje Alofisel. Polovica dávky sa vstrekuje do tkaniva okolo vnútorných otvorov fistúl a druhá polovica do tkaniva steny fistúl pozdĺž ich priebehu.
- jemne 20 až 30 sekúnd pomasíruje oblasť, kde sa fistula otvára do kože v blízkosti análneho otvoru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo chirurga.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky liečby Alofiselom súvisia s prípravou fistúl. Všeobecne ide o pomerne mierne vedľajšie účinky, ktoré zmiznú v nasledujúcich dňoch po zákroku na fistulách. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť do siedmich dní po zákroku.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- análny absces
- análna fistula
- proktalgia (bolesť konečníka alebo análneho otvoru)
- procedurálna bolesť (bolesť po príprave fistúl)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Alofisel

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuli.

Uchovávajte pri teplote 15 °C až 25 °C.

Nechladte ani nezmrazujte.

Liek uchovávajte po celú dobu až do podania v kartónovej škatuli na ochranu pred svetlom a vlhkosťou, a vo vnútri prepravného kontajnera, aby sa zachovala požadovaná teplota.

Alofisel nesmie byť vystavený žiareniu alebo inej sterilizácii.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alofisel obsahuje

- Aktívnou zložkou je darvadstrocel, ktorý pozostáva z ľudských kmeňových buniek z tukového tkaniva zdravého dospelého darcu, ktoré sú následne kultivované (expandované) v laboratóriu a

poskytované v koncentrácii 5×10^6 buniek v 1 mililitri v injekčných liekovkách, z ktorých každá má obsah 6 ml, t. j. obsahuje 30×10^6 buniek.

- Na skladovanie buniek sa používajú dve pomocné látky: prvá je kvapalina nazývaná Dulbecco's Modified Eagle Medium obsahujúca živiny pre bunky (aminokyseliny, vitamíny, soli a sacharidy). Druhá je ľudský albumín, ktorý je prirodzený proteín nachádzajúci sa v ľudskom tele.

Ako Alofisel vyzerá a obsah balenia

Alofisel je injekčná suspenzia. Počas prepravy sa môžu bunky usadiť v spodnej časti injekčných liekoviek a vytvoriť sediment, takže ich bude potrebné resuspendovať. Po obnovení suspenzie buniek (jemným ručným poklepaním) je Alofisel biela až žltkastá homogénna suspenzia.

Alofisel sa dodáva individuálnym pacientom. Individuálna dávka Alofiselu pozostáva zo štyroch sklenených injekčných liekoviek v kartónovej škatuli, z ktorých každá obsahuje 6 ml Alofiselu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky sledovateľnosti pre lieky na bunkovú terapiu. Na zaistenie sledovateľnosti sa musí názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta uchovať na dobu 30 rokov po dátume expirácie lieku.

Príprava pred podaním

Alofisel sa nesmie filtrovať ani aplikovať s použitím ihly priemeru menšieho ako 22G. Bezprostredne pred použitím musí byť Alofisel resuspendovaný jemným poklepaním na dno injekčnej liekovky, kým sa nedosiahne homogénna suspenzia, je potrebné zabrániť tvorbe bublín.

Podávanie

Bezprostredne pred podaním Alofiselu musia byť fistulové trakty najprv kondicionované nasledovným spôsobom:

- a) Ak sú založené setony, musia sa odstrániť.
- b) Identifikujte umiestnenie vnútorných ústí. Na vykonanie tohto kroku je odporúčané vstrekovanie roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez vonkajšie otvory, pokiaľ nezačne vytekať cez vnútorné otvory. Je zakázané vstrekovanie akýchkoľvek iných látok cez fistulové trakty, napríklad peroxidu vodíka, metylénovej modrej, jódových roztokov alebo hypertonických roztokov glukózy, pretože ohrozujú životaschopnosť buniek, ktoré majú byť vstreknuté. (pozri časť 4.4 a časť 4.5)
- c) Kovovou kyretou vykonajte dôkladnú kyretáž všetkých fistulových traktov s osobitným dôrazom v oblastiach vnútorných ústí.
- d) Sutúrou uzatvorte vnútorné ústia.

Po kondicionovaní fistulových traktov by ste mali podať Alofisel podľa nasledujúcich dvoch krokov:

1. Príprava

- a) Doba expirácie: Dátum Alofiselu musí byť opätovne potvrdený; následne môžu byť liekovky vybraté z vonkajšieho obalu.
- b) Resuspendujte bunky jemným poklepaním spodnej časti injekčných liekoviek, pokiaľ nezískate homogénnu suspenziu. Zabráňte pritom tvorbe bublín. Všetky injekčné liekovky by mali byť použité ihneď po resuspendácii, aby sa zabránilo opätovnej sedimentácii buniek.
- c) Odstráňte kryt injekčnej liekovky, jemne ju prevráťte hore dnom a jemne natiahnite celý obsah pomocou striekačky s konvenčnou ihlou priemeru nie menšieho ako 22G (pozri časť 4.4).
- d) Vymeňte ihlu za dlhšiu, rovnako s priemerom nie menším ako 22G, aby ste dosiahli na zamýšľané miesta aplikácie. Vyžaduje sa napríklad ihla na spinálnu anestéziu s dĺžkou okolo 90 mm.
- e) Po vstreknutí buniek z jednej injekčnej liekovky zopakujte kroky (b), (c) a (d) pri všetkých zvyšných injekčných liekovkách.

2. Injekcia

Dve injekčné liekovky majú byť použité na vnútorné ústia a zvyšné dve na injekciu pozdĺž stien fistulových traktov (cez vonkajšie ústia). Po vpichnutí hrotu ihly do jednotlivých zamýšľaných miest aplikácie, jemne aspirujte, aby ste zabránili intravaskulárnemu podaniu.

- a) Injekcia do okolia vnútorných ústí fistulových traktov: vložte ihlu cez konečník a postupujte nasledovne:
 - Ak je prítomné jedno vnútorné ústie, vstreknite obsah oboch injekčných liekoviek (jednu po druhej) v malých dávkach do tkaniva okolo jedného vnútorného ústia.

- Ak sú prítomné dve vnútorné ústia, vstreknite obsah prvej z dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách do tkaniva okolo jedného vnútorného ústia. Potom vstreknite obsah druhej injekčnej liekovky v malých množstvách do tkaniva okolo druhého vnútorného ústia.
- b) Injekcia pozdĺž stien fistulového traktu: vložte ihlu cez vonkajšie ústie a z vnútra lúmenu fistuly vykonajte nasledovné:
 - Ak je prítomné jedno vonkajšie ústie, vstreknite samostatne obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách povrchovo do tkaniva stien fistulových traktov.
 - Ak sú prítomné dve alebo tri vonkajšie ústia, vstreknite obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek v rovnomernom množstve do príslušných traktov.
 Aplikácia injekcie pozdĺž stien fistulových traktov by mala byť vykonaná na základe predchádzajúcej znalosti anatómie a topografie fistulových traktov, ktoré boli určené počas charakterizácie fistuly. Zaistite, aby nedošlo k vstreknutiu buniek do lúmenu fistulových traktov a ich vytečeniu.

Oblasť okolo vonkajších ústí 20-30 sekúnd jemne masírujte a potom otvory zakryte sterilným obvazom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Alofiselom (pevný a tekutý odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.