

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Alofisel  $5 \times 10^6$  celic/ml suspenzija za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### **2.1 Splošen opis**

Alofisel (darvadstrocel) so razmnožene človeške alogenske mezenhimske odrasle matične celice, pridobljene iz maščobnega tkiva (eASC-expanded adipose stem cells).

### **2.2 Kakovostna in količinska sestava**

Ena viala vsebuje  $30 \times 10^6$  celic (eASC) v 6 ml suspenzije, kar ustreza koncentraciji  $5 \times 10^6$  celic/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Suspenzija za injiciranje (injekcija)

Suspenzija celic se lahko usede na dno viala in ustvari usedlino. Po nežnem vnovičnem suspendiranju je zdravilo bela do rumenkasta homogena suspenzija.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Alofisel je indicirano za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul pri odraslih bolnikih z neaktivno/blago aktivno luminalno Crohnovo boleznijo, kadar se fistule neustrezno odzivajo na vsaj eno konvencionalno ali biološko terapijo. Pred uporabo zdravila Alofisel je treba obvezno pripraviti fistule (glejte poglavje 4.2).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Alofisel sme dajati samo zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Alofisel indicirano.

#### Odmerjanje

En odmerek darvadstrocela vsebuje  $120 \times 10^6$  celic, pakiranih v 4 vialah. Ena viala vsebuje  $30 \times 10^6$  celic v 6 ml suspenzije. Za zdravljenje največ dveh notranjih odprtih in največ treh zunanjskih odprtih je treba uporabiti celotno vsebino 4 vial. To pomeni, da je z odmerkom  $120 \times 10^6$  celic mogoče zdraviti največ tri trakte fistule, ki se odpirajo v perianalno območje.

Učinkovitost in varnost večkratne uporabe zdravila Alofisel ni bila dokazana.

## Posebne populacije

### *Starejši bolniki*

Podatki o uporabi darvadstrocela pri starejši populaciji so omejeni, vendar glede na celično naravo darvadstrocela in lokalno pot uporabe ni pričakovati, da bi se profil koristi in tveganja darvadstrocela pri starejših bolnikih razlikoval od tistega, ki so ga opazili pri ostalih bolnikih. Zato prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

### *Jetrna okvara*

Podatkov o uporabi darvadstrocela pri bolnikih z jetrno okvaro ni na voljo. Vendar glede na celično naravo darvadstrocela in lokalno pot uporabe ni pričakovati, da bi se profil koristi in tveganj darvadstrocela pri bolnikih z jetrno okvaro razlikoval od tistega, ki so ga opazili pri bolnikih brez jetrne okvare. Zato prilagoditev odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebna.

### *Ledvična okvara*

Podatkov o uporabi darvadstrocela pri bolnikih z ledvično okvaro ni na voljo. Vendar glede na celično naravo darvadstrocela in lokalno pot uporabe ni pričakovati, da bi se profil koristi in tveganj darvadstrocela pri bolnikih z ledvično okvaro razlikoval od tistega, ki so ga opazili pri bolnikih brez ledvične okvare. Zato prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost darvadstrocela pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Za injiciranje v tkivo traktov fistule v kirurškem okolju pod anestezijo (splošno ali regionalno (glejte poglavje 4.4)), kot je opisano v nadaljevanju.

Pred zdravljenjem je treba določiti značilnosti bolnikovih fistul skladno s standardi za obravnavanje zapletenih perianalnih fistul. Priporoča se, da se vsaj 2 do 3 tedne pred dnem prve uporabe zdravila izvede pripravljalna operacija, ki zajema proučitev (pod anestezijo) anatomije fistule (število obstoječih fistul in odprtin), topografije (obseg ter povezava s sfinktri in drugimi medeničnimi mišicami), morebitnih povezanih zapletov (npr. abscesov) in tega, ali je lokalna bolezen sluznice blaga ali neaktivna. Priporoča se močna kiretaža vseh traktov fistule s kovinsko kireto, s posebnim poudarkom na območju notranjih odprtin. Če obstaja absces, je treba izvesti incizijo ali drenažo in, če je primerno, namestiti setone, skladno z rutinskim kirurškim postopkom. Pred načrtovanjem uporabe zdravila Alofisel mora kirurg zagotoviti, da ni prisotnih abscesov.

*Neposredno pred uporabo zdravila Alofisel je treba trakte fistule pripraviti na naslednji način:*

- a) Odstraniti je treba setone, če so vstavljeni.
- b) Identificirajte mesto notranjih odprtin. Za to se priporoča injiciranje 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) skozi zunanje odprtine, dokler ne priteče skozi notranje odprtine. Injiciranje katere koli druge snovi skozi trakte fistule, npr. vodikovega peroksida, metilenskega modrila, raztopin joda ali hipertoničnih raztopin glukoze ni dovoljeno, saj lahko te učinkovine ogrozijo viabilnost celic, ki bodo injicirane (glejte poglavje 4.4 ter poglavje 4.5).
- c) Izvedite močno kiretažo vseh traktov fistule s kovinsko kireto, s posebnim poudarkom na območjih notranjih odprtin.
- d) Notranje odprtine zaprite s šivi.

*Ko pripravite trakte fistule, je treba dati zdravilo Alofisel. Pri tem sledite naslednjima korakoma:*

1. Priprava
  - a) Ponovno preverite datum in uro izteka roka uporabe zdravila Alofisel; vialo nato odstranite iz zunanje ovojnine.
  - b) Z nežnim trkanjem po dnu vial znova suspendirajte celice, dokler ne dobite homogene suspenzije. Pri tem pazite, da se ne tvorijo mehurčki. Vsako vialo je

treba uporabiti takoj po vnovičnem suspendiranju, da se prepreči vnovična sedimentacija celic.

- c) Odstranite pokrovček z viala, jo počasi obrnite navzdol in nežno aspirirajte celotno vsebino z brizgo z običajno iglo, ki ne sme biti tanjša od 22G (glejte poglavje 4.4).
- d) Da boste dosegli zelena mesta injiciranja, zamenjajte iglo z daljšo, ki prav tako ne sme biti tanjša od 22G. Za to boste potrebovali iglo, ki se uporablja na primer za spinalno anestezijo, dolgo približno 90 mm.
- e) Ko injicirate celice iz ene viala, ponovite korake (b), (c) in (d) za vse ostale viala.

## 2. Injiciranje

Dve viali uporabite za notranje odprtine, preostali dve viali pa za injiciranje vzdolž sten traktov fistule (prek zunanjih odprtin). Za tem, ko vbodete konico igle v zeleno mesto injiciranja, izvedite rahlo aspiracijo, da preprečite neželjeno intravaskularno vbrizgavanje.

- a) Injiciranje okrog notranjih odprtin traktov fistule: vstavite iglo skozi anus in nadaljujte, kot je opisano:
    - Če obstaja samo ena notranja odprtina, injicirajte vsebino obeh vial (eno za drugo) v tkivo okoli notranje odprtine v večih posameznih majhnih odmerkih.
    - Če obstajata dve notranji odprtini, injicirajte vsebino ene viala v večih posameznih majhnih odmerkih v tkivo okoli prve notranje odprtine. Nato injicirajte vsebino druge viala v majhnih depozitih še v tkivo okoli druge notranje odprtine.
  - b) Injiciranje vzdolž sten traktov fistule: vstavite iglo skozi zunanjo odprtino in skozi notranjost svetline fistule:
    - Če obstaja ena zunanja odprtina, injicirajte posebej vsebino vsake izmed preostalih dveh vial v steno tkiva vzdolž dolžine traktov fistule, tako da ustvarite majhne depozite celične suspenzije.
    - Če obstajajo dve ali tri zunanje odprtine, enakomerno razporedite vsebino preostalih dveh vial med njihove trakte.
- Postopek injiciranja vzdolž sten traktov fistule je treba izvesti na podlagi obstoječega poznavanja anatomije in topologije traktov fistule, ki sta ugotovljeni tekom določanja značilnosti fistule. Paziti morate, da celic ne injicirate v svetlino traktov fistule, da preprečite odtekanje celic.

20–30 sekund nežno masirajte območje okrog zunanjih odprtin in prekrijte zunanje odprtine s sterilno obvezo.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, goveji serum ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Uporabljati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za celično zdravljenje. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime izdelka, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti še 30 let po datumu izteka roka uporabnosti izdelka.

#### Splošno

Zdravilo Alofisel lahko vsebuje sledi ali gentamicina ali benzilpenicilina in streptomicina. To je treba upoštevati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na te skupine antibiotikov.

Lokalna anestezija ni priporočljiva, ker učinek lokalnih anestetikov na injicirane celice ni znan (glejte poglavje 4.2).

Injiciranje katere koli druge snovi, razen 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml), (npr. vodikovega peroksida, metilenskega modrila, raztopin joda ali hipertoničnih raztopin glukoze) (glejte poglavje 4.2 ter poglavje 4.5) v traktih fistule ni dovoljeno pred, med ali po injiciranju zdravila Alofisel, saj lahko to ogrozi viabilnost celic in posledično vpliva na učinkovitost zdravljenja.

Zdravilo Alofisel se ne sme dajati z iglo, tanjšo od 22G. Tanjše igle lahko povzročijo raztrganje celic med injiciranjem in lahko ogrozijo viabilnost celic ter posledično vplivajo na učinkovitost zdravljenja.

#### Prenos povzročitelja okužbe

Zdravilo Alofisel je terapija z živimi matičnimi celicami, zato ga ni mogoče sterilizirati. Tveganje prenosa povzročiteljev okužb obstaja, čeprav je tveganje majhno in je nadzorovano v proizvodnem procesu. Zdravstveni delavci, ki dajejo darvadstrocel, morajo zato po zdravljenju spremljati bolnike glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

#### Reakcije na pripravo

Priprava fistul je povezana s proktalgijo in bolečino pri postopku (glejte poglavje 4.8).

#### Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Alofisel, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Študije medsebojnega delovanja *in vitro* so pokazale, da prisotnost klinično pomembnih koncentracij konvencionalnih zdravil za Crohnovo bolezen (infliksimaba, metotreksata in azatioprina) ne vpliva na viabilnost celic in imunomodulacijsko delovanje zdravila Alofisel.

Injiciranje katere koli druge snovi, razen 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml), (npr. vodikovega peroksida, metilenskega modrila, raztopin joda ali hipertoničnih raztopin glukoze) (glejte poglavje 4.2 ter poglavje 4.4) v traktih fistule in uporaba lokalne anestezije nista priporočljiva, ker učinek na injicirane celice ni znan (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi darvadstrocela pri nosečnicah ni.

Študije škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso na voljo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba darvadstrocela ni priporočena pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

#### Dojenje

Ni znano, ali se darvadstrocel izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Alofisel, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Podatkov ni na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Darvadstrocel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so bili analni abscesi (Alofisel: 19,4 % bolnikov; kontrolna skupina: 13,7 % bolnikov), proktalgija (Alofisel: 14,6 % bolnikov; kontrolna skupina: 11,8 % bolnikov) in analna fistula (Alofisel: 10,7 % bolnikov; kontrolna skupina: 7,8 % bolnikov).

### Preglednica z neželenimi učinki

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in obdobja po začetku trženja zdravila, razvrščen pa je po organskih sistemih. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Preglednica 1. Neželeni učinki

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	analni absces
Bolezni prebavil	pogosti	proktalgija*
	pogosti	analna fistula
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	bolečina pri postopku*

\* Reakcije na pripravo, ki se pojavijo največ sedem dni po pripravi fistule za dajanje zdravila.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Analni absces*

Do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, pojavilo 21 analnih abscesov pri 20 (19,4 %) bolnikih, v kontrolni skupini pa 19 pri 14 (13,7 %) bolnikih. Med njimi so bili v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, 4 hudi analni abscesi, v kontrolni skupini pa 5 (3,9 % bolnikov v obeh skupinah). Do 104. tedna se je v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, pojavilo 15 resnih analnih abscesov pri 15 (14,6 %) bolnikih, v kontrolni skupini pa 9 pri 8 (7,8 %) bolnikih.

#### *Proktalgija*

Do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, pojavilo 20 primerov proktalgije pri 15 (14,6 %) bolnikih, v kontrolni skupini pa 17 pri 12 (11,8 %) bolnikih. Do 104. tedna ni bil noben izmed teh primerov proktalgije v nobeni skupini resen. V skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel ni bilo primerov hude proktalgije, v kontrolni skupini pa so bili 4 taki primeri proktalgije (pri 3,9 % bolnikov).

#### *Analna fistula*

Do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, pojavilo 12 analnih fistul pri 11 (10,7 %) bolnikih, v kontrolni skupini pa 8 pri 8 (7,8 %) bolnikih. Noben od teh dogodkov v nobeni skupini ni bil hud. Do 104. tedna se je v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, pojavilo 5 resnih analnih fistul pri petih (4,9 %) bolnikih, v kontrolni skupini pa ena resna analna fistula pri enem ( $< 1,0$  %) bolniku.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Alofisel ni na voljo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX08.

#### Mehanizem delovanja

Darvadstrocel vsebuje razmnožene adipozne matične celice (eASC), ki kažejo imunomodulacijske in protivnetne učinke na mestih vnetja.

Analne fistule se običajno kažejo v obliki fisur, ki prodirajo v svetlino črevesa in površino kože ob anusu, zanje pa je značilno lokalno vnetje, ki ga poslabšajo bakterijske okužbe in kontaminacija z blatom. V vnetem območju prihaja do infiltracije aktiviranih limfocitov in lokalnega sproščanja vnetnih citokinov.

Vnetni citokini, zlasti IFN- $\gamma$ , ki jih sproščajo aktivirane imunske celice (tj. limfociti), aktivirajo celice eASC. Ko so celice eASC aktivirane, zavirajo proliferacijo aktiviranih limfocitov in zmanjšajo sproščanje pro-vnetnih citokinov. Ta imunoregulacijska aktivnost zmanjšuje vnetje, kar omogoča celjenje tkiv okoli trakta fistule.

#### Farmakodinamični učinek

V študiji ADMIRE-CD so v začetku in v 12. tednu analizirali 63/103 populacije bolnikov, ki je prejela eASC glede pojava protiteles proti darovalcu. V 12. tednu so pri 23/63 (36 %) zaznali nastajanje protiteles proti darovalcu. Med bolniki, ki so v 12. tednu imeli protitelesa, specifična za darovalca (DSA-donor-specific antibodies), so pri 7/23 (30 %) protitelesa DSA izginila do 52. tedna. Med 12. in 52. tednom so opazili odsotnost nastanka protiteles DSA *de novo*. Po preučitvi podskupine spremljanje do 52. tedna ni bila ugotovljena nobena povezava med pojavnostjo DSA ter varnostjo in učinkovitostjo.

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Alofisel so ocenili v študiji ADMIRE-CD. To je bilo randomizirano, dvojno slepo, vzporedno, multicentrično klinično preskušanje, nadzorovano s placebom, za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Alofisel pri zdravljenju zapletenih perianalnih fistul pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.

Randomizirali so skupno 212 bolnikov, 205 bolnikov pa je prejelo lokalno injekcijo darvadstrocela  $120 \times 10^6$  celic ali placebo v skupinah, razdeljenih v razmerju 1 : 1. Bolniki so imeli drenirajoče zapletene perianalne fistule in neustrezní odziv na vsaj eno izmed naslednjih zdravljenj: antibiotiki, zdravila za zaviranje imunske odzivnosti ali zaviralci TNF. Med študijo je bila dovoljena sočasna uporaba stabilnih odmerkov zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (18 % bolnikov) ali zaviralcev TNF (33 %) ali obeh vrst zdravil (28 %).

Primarni opazovani dogodek je bila kombinirana remisija v 24. tednu po zdravljenju v kliničnem preskušanju, opredeljena kot klinično zaprtje vseh zdravljenih fistul (odsotnost dreniranja kljub nežnem pritisku s prstom) in odsotnost skupkov (> 2 cm), potrjena z zaslepljenim centralnim slikanjem z MR. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila opredeljena kot klinična remisija (klinično zaprtje vseh zdravljenih fistul) in odziv (klinično zaprtje vsaj 50 % vseh zdravljenih fistul) v 24. tednu. Poleg tega je potekalo še dolgoročno spremljanje do 52. tedna.

	Skupina, ki je prejela zdravilo Alofisel (Alofisel + standardna oskrba*) N = 103	Kontrolna skupina (placebo + standardna oskrba*) N = 102	Vrednost P
Kombinirana remisija v 24. tednu (% bolnikov)	52	35	0,019
Kombinirana remisija v 52. tednu (% bolnikov)	56	38	0,009

\* Vključuje drenažo abscesa, vstavitvev/odstranjevanje setona, kiretažo, šivanje notranjih odprt in zdravljenje z zdravili.

Rezultati ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov kažejo, da je bil v 24. tednu delež bolnikov s klinično remisijo v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, 55 %, v kontrolni skupini pa 42 % ( $p = 0,052$ ). Ustrezni rezultati za odzivnost so bili 69 % (Alofisel) oz. 55 % (kontrolna skupina) ( $p = 0,039$ ).

V 52. tednu je bil delež bolnikov s klinično remisijo v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, 59 %, v kontrolni skupini pa 41 % ( $p = 0,012$ ). Ustrezni rezultati za odzivnost so bili 66 % (Alofisel) oz. 55 % (kontrolna skupina) ( $p = 0,114$ ). Pri omejenem številu bolnikov, ki so jih spremljali do 104. tedna, je bil odstotek klinične remisije v 104. tednu v skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel 56 %, v kontrolni skupini pa 40 %.

V skupini, ki je prejela zdravilo Alofisel, je bilo število bolnikov, pri katerih je v 24. tednu prišlo do kombinirane remisije ter pri katerih so se naknadno do 52. tedna pojavili analni abscesi/analne fistule, 2,9 % (3/103), število bolnikov brez kombinirane remisije v 24. tednu, pri katerih so se naknadno do 52. tedna pojavili analni abscesi/analne fistule, pa je bilo 9,7 % (10/103).

V kontrolni skupini je bilo število bolnikov, pri katerih je v 24. tednu prišlo do kombinirane remisije ter pri katerih so se do 52. tedna pojavili analni abscesi/analne fistule, 4,9 % (5/102), število bolnikov brez kombinirane remisije po 24 tednih, pri katerih so se do 52. tedna pojavili analni abscesi/analne fistule, pa je bilo 2,9 % (3/102).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Alofisel za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju analne fistule (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Narava in predvidena klinična uporaba darvadstrocela sta takšni, da običajne študije farmakokinetike (absorpcija, porazdelitev, presnova in izločanje) smiselno niso potrebne.

Izvedli so študije biološke porazdelitve v predkliničnih modelih za oceno ohranitve celic eASC na mestu injiciranja in njihove morebitne migracije v druga tkiva in organske sisteme. Po perianalnem in intrarektalnem injiciranju človeških celic eASC atimičnim podganam so bile celice prisotne v rektumu in jejunumu na mestu injiciranja vsaj 14 dni, po 3 mesecih pa jih ni bilo mogoče zaznati. Po 3 mesecih oz. 6 mesecih celice eASC niso bile prisotne v nobenem izmed analiziranih tkiv.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja z darvadstrocelom niso izvedli, ker predklinične študije biološke porazdelitve niso kazale migracije in integracije celic eASC v reproduktivne organe po uporabi celic eASC po različnih poteh.



Učinek razmnoževanja *ex vivo* na genetsko stabilnost celic so ocenili *in vitro*, kjer niso ugotovili nobenih znakov kancerogenega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM) (ki vsebuje aminokisljine, vitamine, soli in ogljikove hidrate).  
Humani albumin.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

72 ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Zdravilo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago, ves čas do uporabe pa v transportnem vsebniku, da ohranite potrebno temperaturo.

Vsebnik pri shranjevanju zaščitite pred toploto in neposrednimi viri svetlobe.  
Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Ne obsevajte ali drugače sterilizirajte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo**

Viala iz stekla vrste I. Ena viala vsebuje 6 ml suspenzije celic eASC, zaprta pa je z gumijastim zamaškom in dvižno zaporko. Viale so pakirane v kartonsko škatlo.

Velikost pakiranja: 4 viale.  
1 odmerek sestavljajo 4 viale po 6 ml (skupno 24 ml).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Priprava pred uporabo zdravila

Zdravila Alofisel ne smete filtrirati ali dajati z iglo, tanjšo od 22G (glejte poglavje 4.4).  
Neposredno pred uporabo morate zdravilo Alofisel znova suspendirati z nežnim trkanjem po dnu vial, dokler ne dobite homogene suspenzije. Pri tem pazite, da se ne tvorijo mehurčki. Za dodatne informacije o uporabi zdravila Alofisel glejte poglavje 4.2.

#### Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Z neuporabljenim zdravilom in vsem materialom, ki je bil v stiku z zdravilom Alofisel (trdni in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti kot potencialno kužni odpadek v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju s snovmi človeškega izvora.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1261/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. marec 2018  
Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila Alofisel na trg v posamezni državi članici s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Namen izobraževalnega programa je zagotoviti informacije o pravilni uporabi zdravila, da se zmanjša

tveganje za napake pri uporabi zdravila, in povečati ozaveščenost o možnem prenosu povzročiteljev okužb.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo Alofisel na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma uporabljali in dajali zdravilo Alofisel, prejmejo naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imajo dostop do njega:

- **Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce** mora vsebovati:
  - Povzetek glavnih značilnosti zdravila
  - Vodnik za farmacevte z navodili za ustrezen prevzem in shranjevanje zdravila Alofisel.
  - Vodnik v obliki videoposnetka za kirurge in druge zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri pripravi in dajanju zdravila Alofisel.
  - Vodnik za kirurge in druge zdravstvene delavce, ki opisuje način uporabe
  - Vodnik za zdravstvene delavce, ki zagotavlja informacije o možnosti mikrobne kontaminacije in nasvete za ukrepe v primeru identifikacije pozitivne kulture.
- Ta gradiva morajo vsebovati naslednje ključne elemente:
  - Ustrezne informacije o tveganju za napake pri uporabi zdravila in možnem prenosu povzročiteljev okužb ter podrobna navodila za njihovo zmanjševanje, vključno z navodili za prevzem, shranjevanje in dajanje (tj. pripravo fistule ter pripravo in injiciranje zdravila).
  - Navodila za obvladovanje napak pri uporabi zdravila in prenosu povzročiteljev okužb.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora z namenom spremljanja učinkovitosti zdravila Alofisel predložiti rezultate randomizirane, dvojno slepe študije 3. faze, Cx601-0303, nadzorovane s placebom, v kateri se proučuje enkratno dajanje zdravila Cx601 za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.	Končno poročilo za agencijo EMA: 1Q/2Q 2024

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  celic/ml suspenzija za injiciranje  
darvadstrocel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje  $30 \times 10^6$  celic v 6 ml suspenzije.  
Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM) in humani albumin. Za več informacij  
glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje  
1 odmerek sestavljajo 4 viale po 6 ml (skupno 24 ml)  
 $30 \times 10^6$  celic/6 ml  
4 viale

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago, ves čas do uporabe pa v transportnem vsebniku, da ohranite potrebno temperaturo.

Ne obsevajte ali drugače sterilizirajte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje človeške celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadki človeškega izvora.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1261/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**STEKLENA VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  celic/ml injekcija  
darvadstrocel

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

$30 \times 10^6$  celic/6 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Alofisel 5 × 10<sup>6</sup> celic/ml suspenzija za injiciranje darvadstrocel

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Preden vam dajo to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s kirurgom ali zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Alofisel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Alofisel
3. Kako se daje zdravilo Alofisel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Alofisel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Alofisel in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Alofisel je darvadstrocel, ki je sestavljen iz matičnih celic, ki so pridobljene iz maščobnega tkiva zdravih odraslih darovalcev (t.i. alogenskih zarodnih celic) in nato gojene v laboratoriju. Odrasle matične celice so posebne celice, ki jih najdemo v številnih odraslih tkivih, njihova prvotna naloga pa je popravljanje tkiva, v katerem se nahajajo.

Alofisel je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje zapletenih perianalnih fistul pri odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo (boleznijo, ki povzroča vnetje črevesa), kadar so drugi simptomi bolezni nadzorovani ali blagi. Perianalne fistule so nenormalni kanali, ki povezujejo dele spodnjega dela črevesa (rektuma in anusa) in kože ob anusu, tako da se ob anusu pojavi ena ali več odprtih. Perianalne fistule se opisujejo kot zapletene, če vsebujejo več kanalov in odprtih, če segajo globoko v telo, ali če so povezane z drugimi zapleti, kot so ognjki (okužena tekočina, imenovana tudi absces). Perianalne fistule lahko povzročajo bolečino, draženje in izločanje gnoja skozi odprtine na koži.

Zdravilo Alofisel se uporablja, kadar se fistule ne odzivajo dobro na predhodno zdravljenje. Kadar se zdravilo Alofisel injicira v bližino perianalnih fistul, zmanjša vnetje in poveča verjetnost njihovega celjenja.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Alofisel

##### Zdravila Alofisel vam ne smejo dati

- če ste alergični na darvadstrocel, goveji serum ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo Alofisel, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom.

Zdravilo Alofisel lahko vsebuje sledi ali gentamicina ali benzilpenicilina in streptomicina (antibiotikov). To je treba upoštevati, če ste alergični na ta antibiotika, saj se antibiotika uporabljata pri postopku izdelave zdravila.

Zdravilo Alofisel je terapija, ki vsebuje žive celice, zato končnega izdelka ni mogoče sterilizirati. Zdravilo v različnih fazah izdelave preverjajo, da zagotovijo, da ni okuženo. Zadnji nadzor se izvaja tik preden zdravilo Alofisel pošljejo v bolnišnico, zato v trenutku, ko vam dajo zdravilo, rezultati tega zadnjega preverjanja niso znani. Če rezultati slučajno pokažejo okužbo, bo vaša zdravniška ekipa obveščena in vam bodo povedali, ali potrebujete kakršne koli laboratorijske teste ali zdravljenje okužbe. Če boste po postopku zboleli ali imeli povišano telesno temperaturo, čim prej obvestite zdravnika.

Pred prejemanjem zdravila Alofisel boste opravili pripravo fistul. Morda boste občutili bolečino v danki ali anusu in bolečino, ki se bo pojavila po pripravi fistule.

Po prejemu zdravila Alofisel ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito pri uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom/kirurgom, preden vam dajo to zdravilo. Zdravljenje z zdravilom Alofisel med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Alofisel uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Vpliv zdravila Alofisel na doječe ženske ni znan in lahko škoduje dojenemu otroku. Z zdravnikovo pomočjo se boste odločili med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Alofisel, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Alofisel vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali uporabljanja orodij ali strojev.

## **3. Kako se daje zdravilo Alofisel**

Zdravilo Alofisel vam bo vedno dal zdravstveni delavec. Morda ste imeli 2 do 3 tri tedne pred prejemanjem zdravila Alofisel začetni posvet s kirurgom. Naslednje informacije se nanašajo na dan, ko boste prejeli zdravilo Alofisel.

Zdravilo Alofisel kirurg injicira v tkivo traktov fistule.

Priporočeni odmerek je 4 viala po 6 ml ( $120 \times 10^6$  celic).

Pred zdravljenjem z zdravilom Alofisel vam bodo dali anestetik.

Ko boste pod anestezijo (splošno ali regionalno), bo kirurg:

- pripravil fistule z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) in odstranil brazgotinasto tkivo.
- zašil notranje odprtine fistul.

- injiciral zdravilo Alofisel. Polovico odmerka bo injiciral v tkivo okrog notranjih odprtih fistul, polovico pa v stene tkiva vzdolž fistul.
- 20 do 30 sekund nežno masiral območje, kjer se fistula odpira v kožo v bližini anusa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki zdravljenja z zdravilom Alofisel so povezani s pripravo fistul. Na splošno so ti neželeni učinki dokaj blagi in izginejo v dneh po postopku na fistuli. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo do sedem dni po posegu.

**Pogosti neželeni učinki** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- analni ognojek
- analna fistula
- proktalgija (bolečina v rektumu ali anusu)
- bolečina zaradi postopka (bolečina po pripravi fistule).

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali kirurgom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Alofisel

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v kartonski škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago, ves čas do uporabe pa v transportnem vsebniku, da ohranite potrebno temperaturo.

Zdravila Alofisel ne smete obsevati ali drugače sterilizirati.

#### 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

##### Kaj vsebuje zdravilo Alofisel

- Učinkovina je darvadstrocel, ki je sestavljen iz človeških matičnih celic, pridobljenih iz maščobnega tkiva zdravih odraslih darovalcev. Te celice se nato gojijo (razmnožujejo) v laboratoriju, na voljo pa so v koncentraciji  $5 \times 10^6$  celic na mililiter v vialah, ki vsebujejo po 6 mililitrov, tj.  $30 \times 10^6$  celic na vialo.
- Za shranjevanje celic se uporabljata dve pomožni snovi: ena je tekočina, imenovana Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu, ki vsebuje hranilne snovi za celice (aminokisliline, vitamine,

soli in ogljikove hidrate), druga pa je humani albumin, ki je naravna beljakovina v človeškem telesu.

### **Izgled zdravila Alofisel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Alofisel je suspenzija za injiciranje. Med dostavo se celice lahko usedejo na dno vial in ustvarijo usedlino, ki jo je treba znova suspendirati. Ko so celice znova suspendirane (z nežnim trkanjem z roko), je zdravilo Alofisel bela do rumenkasta homogena suspenzija.

Zdravilo Alofisel se dostavlja za vsakega bolnika posebej. Posamezni odmerek zdravila Alofisel je sestavljen iz 4 steklenih vial, ki vsebujejo po 6 mililitrov zdravila Alofisel v kartonski škatli.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Sledljivost

Uporabljati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za celično zdravljenje. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime izdelka, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti še 30 let po datumu izteka roka uporabnosti izdelka.

### Priprava pred uporabo zdravila

Zdravila Alofisel ne smete filtrirati ali dajati z iglo, tanjšo od 22G. Neposredno pred uporabo morate zdravilo Alofisel znova suspendirati z nežnim trkanjem po dnu vial, dokler ne dobite homogene suspenzije. Pri tem pazite, da se ne tvorijo mehurčki.

### Uporaba

*Neposredno pred uporabo zdravila Alofisel je treba trakte fistule pripraviti na naslednji način:*

- a) Odstraniti je treba setone, če so vstavljeni.
- b) Identificirajte mesto notranjih odprtih. Za to se priporoča injiciranje 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) skozi zunanje odprtine, dokler ne priteče skozi notranje odprtine. Injiciranje katere koli druge snovi skozi trakte fistule, npr. vodikovega peroksida, metilenskega modrila, raztopin joda ali hipertoničnih raztopin glukoze ni dovoljeno, saj lahko te učinkovine ogrozijo viabilnost celic, ki bodo injicirane (glejte poglavje 4.4 ter poglavje 4.5).
- c) Izvedite močno kiretažo vseh traktov fistule s kovinsko kireto, s posebnim poudarkom na območjih notranjih odprtih.
- d) Notranje odprtine zaprite s šivi.

*Ko pripravite trakte fistule, je treba dati zdravilo Alofisel. Pri tem sledite naslednjima korakoma:*

1. Priprava
  - a) Ponovno preverite datum in uro izteka roka uporabe zdravila Alofisel; vial nato odstranite iz zunanje ovojnine.
  - b) Z nežnim trkanjem po dnu vial znova suspendirajte celice, dokler ne dobite homogene suspenzije. Pri tem pazite, da se ne tvorijo mehurčki. Vsako vialo je treba uporabiti takoj po vnovičnem suspendiranju, da se prepreči vnovična sedimentacija celic.
  - c) Odstranite pokrovček z vial, jo počasi obrnite navzdol in nežno aspirirajte celotno vsebino z brizgo z običajno iglo, ki ne sme biti tanjša od 22G (glejte poglavje 4.4).
  - d) Da boste dosegli želeno mesto injiciranja, zamenjajte iglo z daljšo, ki prav tako ne sme biti tanjša od 22G. Za to boste potrebovali iglo, ki se uporablja na primer za spinalno anestezijo, dolgo približno 90 mm.
  - e) Ko injicirate celice iz ene vial, ponovite korake (b), (c) in (d) za vse ostale vial.
2. Injiciranje

Dve viali uporabite za notranje odprtine, preostali dve viali pa za injiciranje vzdolž sten traktov fistule (prek zunanjih odprtih). Za tem, ko vbodete konico igle v želeno mesto injiciranja, izvedite rahlo aspiracijo, da preprečite neželjeno intravaskularno vbrizgavanje.

  - a) Injiciranje okrog notranjih odprtih traktov fistule: vstavite iglo skozi anus in nadaljujte, kot je opisano:
    - Če obstaja samo ena notranja odprtina, injicirajte vsebino obeh vial (eno za drugo) v tkivo okoli notranje odprtine v večih posameznih majhnih odmerkih.
    - Če obstajata dve notranji odprtini, injicirajte vsebino ene vial v večih posameznih majhnih odmerkih v tkivo okoli prve notranje odprtine. Nato injicirajte vsebino druge vial v majhnih depozitih še v tkivo okoli druge notranje odprtine.
  - b) Injiciranje vzdolž sten traktov fistule: vstavite iglo skozi zunanje odprtine in skozi notranjost svetline fistule:



- Če obstaja ena zunanja odprtina, injicirajte posebej vsebino vsake izmed preostalih dveh vial v stene tkiva vzdolž dolžine traktov fistule, tako da ustvarite majhne depozite celične suspenzije.
- Če obstajajo dve ali tri zunanje odprtine, enakomerno razporedite vsebino preostalih dveh vial med njihove trakte.  
Postopek injiciranja vzdolž sten traktov fistule je treba izvesti na podlagi obstoječega poznavanja anatomije in topologije traktov fistule, ki sta ugotovljeni tekom določanja značilnosti fistule. Paziti morate, da celic ne injicirate v svetlino traktov fistule, da preprečite odtekanje celic.

20–30 sekund nežno masirajte območje okrog zunanjih odprtin in prekrijte zunanje odprtine s sterilno obvezo.

#### Previdnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Z neuporabljenim zdravilom in vsem materialom, ki je bil v stiku z zdravilom Alofisel (trdni in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti kot potencialno kužni odpadek v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju s snovmi človeškega izvora.