

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Alofisel  $5 \times 10^6$  stanica/ml disperzija za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 2.1 Opći opis

Alofisel (darvadstrocel) su ekspanzirane ljudske alogene mezenhimalne matične stanice odraslih ljudi ekstrahirane iz adipoznog tkiva (ekspanzirane adipozne matične stanice - engl. *expanded adipose stem cells*, eASC).

### 2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica sadrži  $30 \times 10^6$  stanica (eASC) u 6 ml disperzije, što odgovara koncentraciji od  $5 \times 10^6$  stanica/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju (injekcija)

Disperzija stanica možda se slegnula na dnu bočice i formirala talog. Nakon nježne resuspenzije, lijek je bijela do žućkasta homogena disperzija.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Alofisel je indiciran za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u odraslih bolesnika s neaktivnom ili blago aktivnom luminalnom Crohnovom bolešću, kad fistule nisu adekvatno reagirale na barem jednu konvencionalnu ili biološku terapiju. Alofisel se može primijeniti samo nakon kondicioniranja fistula (vidjeti dio 4.2).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Alofisel smije primjenjivati samo liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Alofisel indiciran.

#### Doziranje

Jedna doza darvadstrocela sadrži  $120 \times 10^6$  stanica koje dolaze u 4 bočice. Jedna bočica sadrži  $30 \times 10^6$  stanica u 6 ml disperzije. Puni sadržaj 4 bočice mora se primijeniti za liječenje do dva unutarnja otvora i do tri vanjska otvora. To znači da je s dozom od  $120 \times 10^6$  stanica moguće liječiti do tri fistularna kanala s otvorima u perianalnom području.

Djelotvornost ili sigurnost ponovljene primjene lijeka Alofisel nisu ustanovljene.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Podaci o primjeni darvadstrocela u starijoj populaciji su ograničeni, međutim, s obzirom na staničnu prirodu darvadstrocela i lokalni put primjene, ne očekuje se da će se profil koristi i rizika

darvadstrocela kod starijih bolesnika razlikovati od onog uočenog kod bolesnika koji nisu starije dobi. Stoga nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Podaci o primjeni darvadstrocela kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu dostupni. Međutim, s obzirom na staničnu prirodu darvadstrocela i lokalni put primjene, ne očekuje se da će se profil koristi i rizika darvadstrocela kod osoba s oštećenjem funkcije jetre razlikovati od onog uočenog kod bolesnika koji nemaju oštećenje funkcije jetre. Stoga nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem jetre.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Podaci o primjeni darvadstrocela u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu dostupni. Međutim, s obzirom na staničnu prirodu darvadstrocela i lokalni put primjene, ne očekuje se da će se profil koristi i rizika darvadstrocela u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega razlikovati od onog uočenog u bolesnika koji nemaju oštećenje funkcije bubrega. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost darvadstrocela u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Perilezijska primjena.

Za injekciju u tkivo fistularnog kanala u kirurškom okruženju pod anestezijom (općom ili regionalnom (vidjeti dio 4.4)) kao što je opisano u nastavku.

U skladu sa standardima za zbrinjavanje kompleksnih perianalnih fistula, potrebna je karakterizacija fistula bolesnika prije početka liječenja. Preporučuje se barem 2 do 3 tjedna prije planirane primjene provesti pripremni eksplorativni zahvat (u anesteziji) i utvrditi anatomiju fistula (broj postojećih fistula i otvora), topografiju (raširenost i odnos sa sfinkterima i ostalim zdjeličnim mišićima), potencijalno povezane komplikacije (primjerice apsces) te je li lokalna mukozna bolest blaga ili neaktivna. Preporučuje se metalnom kiretom snažno kiretirati sve fistularne kanale, a posebice područja unutarnjeg otvora. U slučaju apscesa, potrebni su incizija i drenaža i ako je potrebno, treba staviti seton, u skladu s rutinskim kirurškim postupcima. Prije zakazivanja termina primjene lijeka Alofisel kirurg mora osigurati da nema apscesa.

*Neposredno prije primjene lijeka Alofisel, fistularne kanale potrebno je kondicionirati kako slijedi:*

- a) Ako su postavljeni setoni, treba ih ukloniti.
- b) Identificirajte lokacije unutarnjih otvora. Za to se preporučuje injicirati otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) kroz vanjske otvore dok ne izađe kroz unutarnje otvore. Injiciranje bilo kakve druge tvari kroz fistularne kanale kao što je vodikov peroksid, metilensko modrilo, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze nije dozvoljeno, jer ti agensi kompromitiraju vijabilnost stanica koje će se injicirati (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5).
- c) Metalnom kiretom napravite snažnu kiretažu svih fistularnih kanala, s posebnim naglaskom na zone unutarnjih otvora.
- d) Šavovima zatvorite unutarnje otvore.

*Nakon kondicioniranja fistularnih kanala, Alofisel treba primijeniti prema sljedeća dva koraka:*

1. Priprema
  - a) Rok valjanosti: morate potvrditi datum valjanosti lijeka Alofisel; bočice se tada vade iz vanjskog pakiranja.
  - b) Resuspendirajte stanice laganim kuckanjem po dnu bočice dok ne postignete homogenu disperziju, ali izbjegavajte stvaranje mjehurića. Svaka bočica mora se upotrijebiti odmah nakon resuspenzije kako bi se spriječila ponovna sedimentacija stanica.

- c) Uklonite čep bočice, nježno okrenite bočicu naopako i lagano uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku konvencionalnom iglom, ne tanjom od 22G (vidjeti dio 4.4).
- d) Zamijenite iglu duljom iglom, također ne tanjom od 22G, kako bi dosegli mjesta u koja namjeravate injicirati. Na primjer, potrebna je igla za spinalnu anesteziju duljine oko 90 mm.
- e) Ponovite korake (b), (c) i (d) za svaku bočicu nakon što su injicirane stanice iz prethodne bočice.

## 2. Injekcija

Dvije bočice moraju se iskoristiti za unutarnje otvore, a preostale dvije za injekcije uzduž stijenki fistularnih kanala (kroz vanjske otvore). Nakon uvođenja vrha igle u svako namjeravano mjesto primjene, lagano aspirirajte kako bi izbjegli intravaskularnu primjenu.

- a) Injiciranje oko unutarnjih otvora fistularnog kanala: uvedite iglu kroz anus i postupite kako slijedi:
    - Ako postoji samo jedan unutarnji otvor, injicirajte sadržaj obje bočice (jednu za drugom) u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor.
    - Ako postoje dva unutarnja otvora, injicirajte sadržaj prve od dvije bočice u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor. Zatim injicirajte sadržaj druge bočice u malim depozitima u tkivo oko drugog unutarnjeg otvora.
  - b) Injiciranje duž stijenki fistularnog kanala: uvedite iglu kroz vanjske otvore, te iz lumena fistula:
    - Ako postoji samo jedan vanjski otvor, injicirajte odvojeno sadržaj svake od dvije preostale bočice površinski u stijenke tkiva duž fistularnog kanala i napravite male depozite disperzije stanica.
    - Ako postoje dva ili tri vanjska otvora, injicirajte sadržaj preostale dvije bočice jednako između povezanih kanala.
- Postupak injiciranja duž stijenki fistularnog kanala treba provesti temeljem prethodnog poznavanja anatomije i topologije fistularnog kanala, kako je definirano prilikom karakterizacije fistula. Osigurajte da stanice ne injicirate u lumen fistularnog kanala kako bi izbjegli curenje stanica.

Nježno masirajte područja oko vanjskih otvora 20-30 sekundi i pokrijte vanjske otvore sterilnim zavojem.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, goveđi serum ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova koji se koriste za terapiju stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime bolesnika moraju se čuvati 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

#### Opći dio

Alofisel može sadržavati tragove gentamicina ili benzilpenicilina i streptomycina. To je potrebno uzeti u obzir u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na ovu skupinu antibiotika.

Radi nepoznatog utjecaja lokalnih anestetika na injicirane stanice, lokalna anestezija se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Injiciranje bilo koje druge tvari osim otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) (npr. vodikovog peroksida, metilenskog modrila, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.5) kroz fistularne kanale nije dozvoljeno prije, za vrijeme ili poslije injiciranja lijeka Alofisel jer to može kompromitirati vijabilnost stanica i stoga može utjecati na učinkovitost liječenja.

Alofisel se ne smije davati kroz iglu tanju od 22G. Tanja igla može uzrokovati oštećenje stanica prilikom injiciranja i može kompromitirati vijabilnost stanica i stoga utjecati na djelotvornost liječenja.

#### Prijenos zaraznih agenasa

Budući da je Alofisel terapija živim matičnim stanicama i ne može se sterilizirati, postoji rizik od prijenosa zaraznih agenasa, iako se smatra da je nizak i kontroliran u postupku proizvodnje. Zdravstveni radnici koji primjenjuju darvadstrocel stoga moraju nadzirati bolesnike zbog znakova i simptoma infekcije nakon liječenja i, ako je potrebno, liječiti ih na odgovarajući način.

#### Reakcije na kondicioniranje

Kondicioniranje fistula povezano je s proktalgijom i boli uzrokovanom postupkom (vidjeti dio 4.8).

#### Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Alofisel ne smiju donirati krv, organe, tkiva i stanice radi transplantacije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

*In vitro* ispitivanja interakcija pokazala su da klinički relevantne koncentracije konvencionalnih terapija za Crohnovu bolest (infliksimab, metotreksat i azatioprin) ne utječu na vijabilnost stanica i imunomodulatornu funkciju lijeka Alofisel.

Injiciranje bilo koje druge tvari osim otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) (npr. vodikovog peroksida, metilenskog modrila, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4) kroz fistularne kanale i primjena lokalne anestezije se ne preporučuju jer njihov utjecaj na injicirane stanice nije poznat (vidjeti dio 4.4).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni darvadstrocela kod trudnih žena.

Ispitivanja na životinjama nisu dostupna u vezi s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti darvadstrocel tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darvadstrocel u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Alofisel uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Darvadstrocel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju kliničkog ispitivanja i podataka dobivenih nakon puštanja lijeka u promet, najčešće prijavljene nuspojave na lijek su analni apsces, proktalgija i analna fistula, pri čemu su najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave analni apsces i analna fistula.

### Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvima iz kliničkih ispitivanja i iskustvima nakon puštanja u promet i prikazan je prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost nuspojava definirana je prema iskustvu iz kliničkog ispitivanja primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

| Klasifikacija organskih sustava               | Učestalost | Nuspojave                             |
|-----------------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                       | Često      | Analni apsces*                        |
| Poremećaji probavnog sustava                  | Često      | Proktalgija* <sup>†</sup>             |
|                                               | Često      | Analna fistula*                       |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Često      | Bol uzrokovana postupkom <sup>†</sup> |

\*Također primijećeno u iskustvu nakon puštanja lijeka u promet

<sup>†</sup>Reakcije na kondicioniranje javljaju se do sedam dana nakon pripreme fistule za primjenu liječenja.

### Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave identificirane su u multicentričnom, pivotalnom kliničkom ispitivanju ADMIRE-CD.

#### *Analni apsces*

Do 52. tjedna, 20 (19,4%), odnosno 14 (13,7%) bolesnika razvilo je 21, odnosno 19 analnih apscesa u Alofisel skupini, odnosno u kontrolnoj skupini, od čega je 4 odnosno 5 analnih apscesa (3,9% bolesnika u obje skupine) bilo jakog intenziteta. Nuspojave vezane za liječenje analnog apscesa prijavljene su u 8 (7,8%) i 9 (8,8%) bolesnika u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini. Do 104. tjedna, 15 (14,6%), odnosno 8 (7,8%) bolesnika razvilo je 15, odnosno 9 događaja ozbiljnih analnih apscesa u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini.

#### *Proktalgija*

Do 52. tjedna, 15 (14,6%), odnosno 12 (11,8%) bolesnika razvilo je 20, odnosno 17 proktalgija u Alofisel skupini i kontrolnoj skupini, a nijedna od tih proktalgija nije bila ozbiljna ni u jednoj skupini do 104. tjedna. Nuspojave vezane za liječenje proktalgije prijavljene su u 5 (4,9%) i 8 (7,8%) bolesnika u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini. U Alofisel skupini nijedan bolesnik nije razvio proktalgiju jakog intenziteta, dok je 3,9% bolesnika razvilo 4 slučaja proktalgije u kontrolnoj skupini.

#### *Analna fistula*

Do 52. tjedna, 11 (10,7%), odnosno 8 (7,8%) bolesnika razvilo je 12, odnosno 8 analnih fistula u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini, ali nijedna nije bila jakog intenziteta. Nuspojave vezane za liječenje analne fistule prijavljene su u 3 (2,9%) i 3 (2,9%) bolesnika u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini. Do 104. tjedna, 5 (4,9%), odnosno jedan ( $< 1,0\%$ ) bolesnik razvili su 5, odnosno 1 ozbiljan slučaj analne fistule u Alofisel skupini, odnosno kontrolnoj skupini.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Alofisel.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX08.

#### Mehanizam djelovanja

Darvadstrocel sadrži ekspanzirane adipozne matične stanice (eASC), koje pokazuju imunomodulatorno i protuupalno djelovanje na mjestima upale.

Analne fistule obično su fisure koje ulaze u intestinalni lumen i perianalnu površinu kože i karakterizira ih lokalna upala koje se pogoršava bakterijskom infekcijom i fekalnom kontaminacijom. Na upaljenom području infiltriraju se aktivirani limfociti i lokalno se otpuštaju upalni citokini.

Upalni citokini, naročito IFN- $\gamma$  otpušten iz aktiviranih imunoloških stanica (tj. limfocita), aktiviraju eASC. Jednom aktivirane, eASC slabe proliferaciju aktiviranih limfocita i smanjuju otpuštanje pro-upalnih citokina. Ova imunoregulatorna aktivnost smanjuje upalu, što omogućuje ozdravljenje tkiva oko fistularnog kanala.

#### Farmakodinamički učinci

U ispitivanju ADMIRE-CD, u 63/103 bolesnika liječenih eASC-om ispitano je prisustvo donor specifičnih antitijela (engl. *donor-specific antibodies*, DSA) na početku liječenja i u 12. tjednu. U 12. tjednu rezultati su u 23/63 (36%) ispitanika pokazali nastanak DSA. Među bolesnicima sa DSA u 12. tjednu, kod 7/23 (30%) DSA je nestao do 52. tjedna. Izostanak *de novo* stvaranja DSA uočen je između 12. tjedna i 52. tjedna. U ispitanoj podgrupi nije postojala povezanost između DSA statusa i sigurnosti i djelotvornosti do 52. tjedna.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Alofisel procijenjena je u ispitivanju ADMIRE-CD. To je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje u paralelnim skupinama radi procjene djelotvornosti i sigurnosti lijeka Alofisel za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću.

Ukupno je randomizirano 212 bolesnika, a 205 bolesnika primilo je lokalnu injekciju ili darvadstrocela sa  $120 \times 10^6$  stanica ili placebo u omjeru 1:1. Bolesnici su morali imati drenirajuće kompleksne perianalne fistule s neodgovarajućim odgovorom na najmanje jedno o sljedećih liječenja: antibiotici, imunosupresivi ili anti-TNF. Istodobna primjena stabilnih doza imunosupresiva (18% bolesnika) ili anti-TNF terapije (33%) ili oboje (28%) bila je dopuštena u ispitivanju.

Primarna mjera ishoda bila je kombinirana remisija u 24. tjednu nakon ispitivanog liječenja, koja je definirana kao kliničko zatvaranje svih liječenih fistula (odsustvo drenažnog sadržaja usprkos blagom pritisku prstom) i odsustvo nakupljanja sadržaja ( $> 2$  cm) što je potvrdio zaslijepljeni središnji centar

za MR. Ključne sekundarne mjere ishoda definirane su kao klinička remisija (kliničko zatvaranje svih liječenih fistula) i odgovor (kliničko zatvaranje barem 50% svih liječenih fistula) u 24. tjednu. Dodatno je provedeno dugoročno praćenje do 52. tjedna.

|                                                    | Alofisel skupina<br>(Alofisel + standardna<br>skrb*)<br>N = 103 | Kontrolna skupina<br>(Placebo + standardna<br>skrb*)<br>N = 102 | P<br>vrijednost |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
| Kombinirana remisija u<br>24. tjednu (% bolesnika) | 52                                                              | 35                                                              | 0,019           |
| Kombinirana remisija u<br>52. tjednu (% bolesnika) | 56                                                              | 38                                                              | 0,009           |

\* Uključujući drenažu apscesa, postavljanje/uklanjanje setona, kiretažu, šivanje unutarnjih otvora i medikamentozno liječenje

Rezultati ključnih sekundarnih mjera ishoda pokazuju da je udio bolesnika s kliničkom remisijom u 24. tjednu bio 55% u Alofisel skupini i 42% u kontrolnoj skupini ( $p = 0,052$ ) a odgovarajući postoci za odgovor bili su 69% i 55% ( $p = 0,039$ ).

Udio bolesnika s kliničkom remisijom u 52. tjednu bio je 59% u Alofisel skupini i 41% u kontrolnoj skupini ( $p = 0,012$ ), a odgovarajući postoci za odgovor bili su 66% i 55% ( $p = 0,114$ ). Kod ograničenog broja bolesnika praćenih do 104. tjedna, klinička remisija u 104. tjednu iznosila je 56% u Alofisel skupini i 40% u kontrolnoj skupini.

U Alofisel skupini, 2,9% (3/103) bolesnika imalo je kombiniranu remisiju u 24. tjednu i naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna, dok je 9,7% (10/103) bolesnika bez kombinirane remisije u 24. tjednu naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna.

U kontrolnoj skupini, 4,9% (5/102) bolesnika koji su imali kombiniranu remisiju u 24. tjednu razvili su analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna, dok je 2,9% (3/102) bolesnika bez kombinirane remisije u 24. tjednu naknadno razvilo analni apsces/analnu fistulu do 52. tjedna.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Alofisel u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju analne fistule (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Priroda i namjeravana klinička primjena darvadstrocela je takva da konvencionalna ispitivanja farmakokinetike (apsorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija) nisu primjenjiva.

Provedena su ispitivanja biodistribucije u pretkliničkim modelima s ciljem procjene postojanosti eASC-a na mjestu primjene i njihove potencijalne migracije u druga tkiva ili organske sustave. Nakon perianalne i intrarektalne injekcije ljudskih eASC-a u atimične štakore, stanice su bile prisutne u rektumu i jejunumu na mjestu primjene injekcije najmanje 14 dana, a nisu se mogle otkriti nakon 3 mjeseca. eASC nisu bile prisutne ni u jednom tkivu analiziranom nakon 3 mjeseca ili 6 mjeseci.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Studije reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu se provodile s darvadstrocelom zato što su ispitivanja pretkliničke biodistribucije ukazala na nepostojanje migracije i integracije eASC-a u reproduktivne organe nakon primjene eASC-a različitim putevima.

Utjecaj *ex vivo* ekspanzije na genetsku stabilnost stanica procijenjen je *in vitro* bez ikakve naznake karcinogenog potencijala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Dulbeccov modificirani Eagleov medij (DMEM) (sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate).  
Ljudski albumin.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

72 sata.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C.

Čuvati lijek u vanjskom pakiranju zbog zaštite od svjetlosti i vlage te unutar originalnog spremnika u kojem je isporučen cijelo vrijeme sve do njegove primjene, kako bi se održala željena temperatura.

Čuvati spremnik dalje od izvora topline i direktne svjetlosti.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ne zračiti niti bilo kako sterilizirati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju**

Staklene bočice tipa I. Svaka bočica sadrži 6 ml disperzije eASC-a i zatvorena je gumenim čepom i *flip-off* zatvaračem. Bočice su pakirane u kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja: 4 bočice.

1 doza sadrži 4 bočice od 6 ml (ukupno 24 ml).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Priprema prije primjene

Alofisel se ne smije filtrirati niti primijeniti kroz iglu tanju od 22G (vidjeti dio 4.4).

Neposredno prije primjene Alofisel se mora resuspendirati nježnim kuckanjem po dnu bočice do postizanja homogene disperzije, uz izbjegavanje stvaranja mjehurića. Za dalje informacije o primjeni lijeka Alofisel vidjeti dio 4.2.

#### Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim otpadnim materijalom koji je bio u kontaktu s lijekom Alofisel (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno zarazni otpad sukladno lokalnim smjernicama o rukovanju materijalima ljudskog podrijetla.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1261/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2018.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. siječnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

## Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Alofisel u promet u bilo kojoj državi članici EU, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa, s nadležnim nacionalnim tijelima. Svrha edukacijskog programa je pružanje informacija o tome kako pravilno primijeniti lijek u svrhu smanjenja rizika od medikacijskih pogrešaka i porast svijesti o potencijalnom prijenosu infektivnih čimbenika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj zemlji članici EU gdje se Alofisel nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje rukovanje i primjena lijeka Alofisel dobiju edukacijski paket za zdravstvene radnike.

- **Edukacijski materijal za zdravstvene radnike** mora sadržavati:
  - Sažetak opisa svojstava lijeka
  - Vodič za ljekarnike s uputama o odgovarajućem prihvatu isporuke i pohrani lijeka Alofisel.
  - Video vodič za kirurge i ostale zdravstvene radnike uključene u pripremu i primjenu lijeka Alofisel.
  - Vodič za kirurge i ostale zdravstvene radnike koji opisuje način primjene.
  - Vodič za zdravstvene radnike s informacijama o mogućnosti mikrobiološke kontaminacije i savjetima o koracima koje treba slijediti u slučaju nalaza pozitivne kulture.
- Oni sadrže sljedeće ključne elemente:
  - Relevantne podatke o riziku od medikacijskih pogrešaka i potencijalu za prijenos infektivnih čimbenika te pojedinosti o tome kako ih minimizirati, uključujući prihvrat isporuke, pohranu i upute za primjenu (tj. kondicioniranje fistule, pripremu i injiciranje).
  - Upute o tome kako rješavati medikacijske pogreške i prijenos infektivnih čimbenika.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Do datuma                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| U svrhu praćenja djelotvornosti lijeka Alofisel, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora podnijeti rezultate randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze III Cx601-0303 u kojem se ispitala jedna primjena Cx601 za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u bolesnika s Crohnovom bolešću. | Konačni izvještaj za EMA-u: 1./2. kvartal 2024. |

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

#### **A. OZNAČIVANJE**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  stanica/ml disperzija za injekciju.  
darvadstrocel

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži  $30 \times 10^6$  stanica u 6 ml disperzije.

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: Dulbeccov modificirani Eagleov medij (DMEM) i ljudski albumin. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Disperzija za injekciju.

1 doza sadrži 4 bočice od 6 ml (ukupno 24 ml)

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

4 bočice

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Perilezijska primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati lijek u vanjskom pakiranju zbog zaštite od svjetlosti i vlage te unutar originalnog spremnika u kojem je isporučen cijelo vrijeme sve do njegove primjene, kako bi se održala željena temperatura.

Ne zračiti niti bilo kako sterilizirati.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno lokalnim smjernicama o rukovanju otpadom ljudskog podrijetla.

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1261/001

## **13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Lot

## **14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

## **15. UPUTE ZA UPORABU**

## **16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

## **18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

|                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>STAKLENA BOČICA</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  stanica/ml injekcija.  
darvadstrocel  
Perilezijska primjena.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA</b> |
|----------------------------------------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

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

|                  |
|------------------|
| <b>6. OSTALO</b> |
|------------------|

## **B. UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Alofisel $5 \times 10^6$ stanica/ml, disperzija za injekciju darvadstrocel

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili kirurgu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti kirurga ili liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Alofisel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Alofisel
3. Kako se primjenjuje Alofisel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alofisel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Alofisel i za što se koristi

Djelatni sastojak lijeka Alofisel je darvadstrocel koji se sastoji od matičnih stanica uzetih iz masnog tkiva zdravog odraslog donora (tzv. alogene matične stanice), koje se zatim uzgajaju u laboratoriju. Matične stanice odraslih osoba posebna su vrsta stanica koje se nalaze u mnogim tkivima odraslih osoba, čija je primarna uloga popravak tkiva u kojem se nalaze.

Alofisel je lijek koji se upotrebljava za liječenje kompleksnih perianalnih fistula u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću (bolest koja uzrokuje upalu crijeva), kad su ostali simptomi bolesti pod kontrolom ili su blagog intenziteta. Perianalne fistule su abnormalni kanali koji spajaju dijelove donjeg crijeva (rektum i anus) i kožu pored anusa, tako da se pojavljuje jedan ili više otvora pored anusa. Perianalne fistule opisane su kao kompleksne ako imaju višestruke kanale i otvore, ako prodiru duboko u vaše tijelo ili ako su povezane s ostalim komplikacijama kao što je nakupljanje gnoja (inficirana tekućina koja se još naziva i apsces). Perianalne fistule uzrokuju bol, nadraženost i ispuštanje gnoja kroz otvore na koži.

Alofisel se koristi kad fistule nisu dovoljno dobro odgovorile na prethodno liječenje. Kad se injicira pored perianalnih fistula, Alofisel smanjuje upalu fistula i povećava vjerojatnost izliječenja fistula.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Alofisel

##### Ne smijete primiti Alofisel

- ako ste alergični na darvadstrocel, goveđi serum ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili kirurgu prije nego primite Alofisel.

Alofisel može sadržavati tragove gentamicina ili benzilpenicilina i streptomycina (antibiotici). To treba uzeti u obzir ako ste alergični na te antibiotike, jer se ti antibiotici koriste u postupku proizvodnje ovog lijeka.

Alofisel je terapija živim stanicama i stoga se gotovi lijek ne može sterilizirati. Lijek se provjerava u različitim fazama tijekom proizvodnje kako bi se osiguralo da ne postoji infekcija. Budući da se konačna provjera vrši netom prije nego što se Alofisel šalje u bolnicu, rezultati ove zadnje provjere nisu poznati u trenutku primjene. U malo vjerojatnom slučaju da rezultati otkriju infekciju, tim koji Vas liječi bit će o tome obaviješten i reći će Vam ako su potrebne bilo kakve laboratorijske pretrage u liječenju radi infekcije. Ako se nakon provođenja postupka osjećate bolesno ili imate povišenu temperaturu, molimo obavijestite svog liječnika što prije možete.

Prije primanja lijeka Alofisel, bit ćete podvrnuti pripremi fistula. Možda ćete osjetiti bol u rektumu ili anusu, i bol koja se javlja nakon pripreme fistule.

Nakon što primite Alofisel, nemojte darivati krv, organe, tkiva ili stanice radi transplantacije.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada se koristi u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku/kirurgu za savjet prije nego primite ovaj lijek. Liječenje Alofiselom se ne preporučuje u trudnoći. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Alofiselom.

Učinak lijeka Alofisel na dojenje nije poznat i mogao bi štetiti dojenčetu. Vaš Vam liječnik može pomoći odlučiti hoćete li prestati dojit ili ćete prestati uzimati Alofisel, uzimajući u obzir korist od dojenja djeteta za dijete i korist od lijeka Alofisel za majku.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Alofisel utjecati na upravljanje vozilima ili strojevima.

## **3. Kako se primjenjuje Alofisel**

Alofisel će Vam uvijek primijeniti zdravstveni radnik.

Uvodni posjet kirurgu treba se obaviti 2 do 3 tjedna prije primjene lijeka Alofisel. Sljedeće informacije odnose se na sam dan primjene lijeka Alofisel.

Alofisel injicira kirurg u tkivo fistularnog kanala.

Preporučena doza je 4 bočice od 6 ml ( $120 \times 10^6$  stanica).

Prije liječenja Alofiselom, dobit ćete anestetik.

Nakon što ste anestetizirani (opća ili regionalna anestezija), Vaš kirurg će:

- pripremiti fistule otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) i ukloniti tkivo s ožiljcima,
- zašiti unutarnje otvore fistula,
- injicirati Alofisel. Pola doze injicirat će se u tkivo oko unutarnjih otvora fistula, a druga polovica doze u stijenke tkiva duž fistula.
- masirati nježno 20 do 30 sekundi područje gdje se nalaze otvori fistula na koži u blizini anusa.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili kirurgu.

#### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave liječenja Alofiselom povezane su s pripremom Vaših fistula. Općenito, ove su nuspojave prilično blage i nestat će nekoliko dana nakon završetka postupka na fistuli. Ove se nuspojave mogu javiti do sedam dana nakon postupka.

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- analni apsces
- analna fistula
- proktalgija (bol u rektumu ili anusu).
- bol uzrokovana postupkom (bol nakon pripreme fistule)

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili kirurga. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. Kako čuvati Alofisel

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.

Čuvati na temperaturi između 15 °C i 25 °C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvajte lijek unutar kartonske kutije zbog zaštite od svjetlosti i vlage te unutar originalnog spremnika u kojem je isporučen cijelo vrijeme sve do njegove primjene, kako bi se održala željena temperatura.

Alofisel se ne smije zračiti niti bilo kako sterilizirati.

#### 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

##### Što Alofisel sadrži

- Djelatni sastojak je darvadstocel koji sadrži ljudske matične stanice uzete iz masnog tkiva zdravog odraslog donora koje se zatim uzgajaju (ekspandiraju) u laboratoriju i dostupne su u koncentraciji od  $5 \times 10^6$  stanica po mililitru u bočicama od kojih svaka sadrži 6 mililitara, tj.  $30 \times 10^6$  stanica po bočici.
- Postoje dvije pomoćne tvari koje se koriste za čuvanje stanica: jedna je tekućina zvana Dulbeccov modificirani Eagleov medij koja sadrži hranjive tvari za stanice (aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate), a druga je ljudski albumin, prirodni protein koji se nalazi u ljudskom tijelu.

##### Kako Alofisel izgleda i sadržaj pakiranja

Alofisel je disperzija za injekciju. Tijekom isporuke, stanice su se možda slegnule na dnu bočice formirajući talog i treba ih resuspendirati. Nakon što se stanice resuspendiraju (blagim kucanjem prstima), Alofisel postaje bijela do žućkasta homogena disperzija.

Alofisel se isporučuje posebno za svakog pojedinog bolesnika. Pojedinačna doza lijeka Alofisel sadrži 4 staklene bočice, od kojih svaka sadrži 6 mililitara lijeka Alofisel, koje su pakirane u kartonske kutije.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

#### Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova koji se koriste za terapiju stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime bolesnika moraju se čuvati 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

#### Priprema prije primjene

Alofisel se ne smije filtrirati niti primijeniti kroz iglu tanju od 22G.  
Neposredno prije primjene Alofisel se mora resuspendirati nježnim kuckanjem po dnu bočice do postizanja homogene disperzije, uz izbjegavanje stvaranja mjehurića.

#### Primjena

*Neposredno prije primjene lijeka Alofisel, fistularne kanale potrebno je kondicionirati kako slijedi:*

- Ako su postavljeni setoni, treba ih ukloniti.
- Identificirajte lokacije unutarnjih otvora. Za to se preporučuje injicirati otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) kroz vanjske otvore dok ne izađe kroz unutarnje otvore.  
Injiciranje bilo kakve druge tvari kroz fistularne kanale kao što je vodikov peroksid, metilensko modrilo, otopine joda ili hipertonične otopine glukoze nije dozvoljeno, jer ti agensi kompromitiraju vijabilnost stanica koje će se injicirati (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5).
- Metalnom kiretom napravite snažnu kiretažu svih fistularnih kanala, s posebnim

- naglasom na zone unutarnjih otvora.
- d) Šavovima zatvorite unutarnje otvore.

*Nakon kondicioniranja fistularnih kanala, Alofisel treba primijeniti prema sljedeća dva koraka:*

1. Priprema

- a) Rok valjanosti: morate potvrditi datum valjanosti lijeka Alofisel; bočice se tada vade iz vanjskog pakiranja.
- b) Resuspendirajte stanice laganim kuckanjem po dnu bočice dok ne postignete homogenu disperziju, ali izbjegavajte stvaranje mjehurića. Svaka bočica mora se upotrijebiti odmah nakon resuspenzije kako bi se spriječila ponovna sedimentacija stanica.
- c) Uklonite čep bočice, nježno okrenite bočicu naopako i lagano uvucite cijeli sadržaj u štrcaljku konvencionalnom iglom, ne tanjom od 22G (vidjeti dio 4.4).
- d) Zamijenite iglu duljom iglom, također ne tanjom od 22G, kako bi dosegli mjesta u koja namjeravate injicirati. Na primjer, potrebna je igla za spinalnu anesteziju duljine oko 90 mm.
- e) Ponovite korake (b), (c) i (d) za svaku bočicu nakon što su injicirane stanice iz prethodne bočice.

2. Injekcija

Dvije bočice moraju se iskoristiti za unutarnje otvore, a preostale dvije za injekcije uzduž stijenki fistularnih kanala (kroz vanjske otvore). Nakon uvođenja vrha igle u svako namjeravano mjesto primjene, lagano aspirirajte kako bi izbjegli intravaskularnu primjenu.

- a) Injiciranje oko unutarnjih otvora fistularnog kanala: uvedite iglu kroz anus i postupite kako slijedi:
    - Ako postoji samo jedan unutarnji otvor, injicirajte sadržaj obje bočice (jednu za drugom) u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor.
    - Ako postoje dva unutarnja otvora, injicirajte sadržaj prve od dvije bočice u malim depozitima u tkivo koje okružuje jedan unutarnji otvor. Zatim injicirajte sadržaj druge bočice u malim depozitima u tkivo oko drugog unutarnjeg otvora.
  - b) Injiciranje duž stijenki fistularnog kanala: uvedite iglu kroz vanjske otvore, te iz lumena fistula:
    - Ako postoji samo jedan vanjski otvor, injicirajte odvojeno sadržaj svake od dvije preostale bočice površinski u stijenke tkiva duž fistularnog kanala i napravite male depozite disperzije stanica.
    - Ako postoje dva ili tri vanjska otvora, injicirajte sadržaj preostale dvije bočice jednako između povezanih kanala.
- Postupak injiciranja duž stijenki fistularnog kanala treba provesti temeljem prethodnog poznavanja anatomije i topologije fistularnog kanala, kako je definirano prilikom karakterizacije fistula. Osigurajte da stanice ne injicirate u lumen fistularnog kanala kako bi izbjegli curenje stanica.

Nježno masirajte područja oko vanjskih otvora 20-30 sekundi i pokrijte vanjske otvore sterilnim zavojem.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim otpadnim materijalom koji je bio u kontaktu s lijekom Alofisel (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ga kao potencijalno zarazni otpad sukladno lokalnim smjernicama o rukovanju materijalima ljudskog podrijetla.