

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Alofisel 5×10^6 celic/ml disperzija 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 30×10^6 celic (eASC) v 6 ml disperzije, kar ustreza koncentraciji 5×10^6 celic/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje (injekcija)

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

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 120×10^6 celic, pakiranih v 4 vialah. Ena viala vsebuje 30×10^6 celic v 6 ml disperzije. Za zdravljenje največ dveh notranjih odprt in največ treh zunanjih odprt in je treba uporabiti celotno vsebino 4 vial. To pomeni, da je z odmerkom 120×10^6 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

perilezijska uporaba

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 disperzije. 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 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 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 odprtin). Za tem, ko vbodete konico igle v želeno 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 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 steno tkiva vzdolž dolžine traktov fistule, tako da ustvarite majhne depozite celične disperzije.
 - 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 na živalih niso na voljo za oceno vpliva zdravila na razmoževanje (glejte poglavje 5.3).

Darvadstrocela ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se darvadstrocel izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče 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

Na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zdravila analni absces, proktalgija in analna fistula, pri čemer sta bila najpogostejše poročana resna neželena učinka zdravila analni absces in analna fistula.

Preglednica z neželenimi učinki

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in obdobja po začetku trženja zdravila in je razvrščen po organskih sistemih. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
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†

* Opaženo tudi v obdobju trženja zdravila

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki so bili ugotovljeni v multicentričnem osrednjem kliničnem preskušanju ADMIRE-CD.

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). O analnem abscesu, povezanim z zdravljenjem, so poročali pri 8 (7,8 %) in 9 (8,8 %) bolnikih v skupini z zdravilom Alofisel oziroma kontrolni skupini. 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. O proktalgiji, povezani z zdravljenjem, so poročali pri 5 (4,9 %) in 8 (7,8 %) bolnikih v skupini z zdravilom Alofisel oziroma kontrolni skupini. 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. O analni fistuli, povezani z zdravljenjem, so poročali pri 3 (2,9 %) in 3 (2,9 %) bolnikih v skupini z zdravilom Alofisel oziroma kontrolni skupini. 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- γ , ki jih sproščajo aktivirane imunske celice (tj. limfociti), aktivirajo celice eASC. Ko so celice eASC aktivirane, zavirajo proliferacijo aktiviranih limfocitov in zmanjšajo sproščanje provnnetnih 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 120×10^6 celic ali placebo v skupinah, razdeljenih v razmerju 1 : 1. Bolniki so imeli drenirajoče zapletene perianalne fistule in neustrežni 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, vstavitve/odstranjevanje setona, kiretažo, šivanje notranjih odprtij 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 aminokisline, vitamine, soli in ogljikove hidrate).

Humani albumin.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti 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 disperzije 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 disperzije. 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 odpadki 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. januar 2023

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

Takeda Ireland Ltd.

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

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, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Irska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev 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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

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

ALOFISEL 5×10^6 celic/ml disperzija za injiciranje
darvadstrocel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 30×10^6 celic v 6 ml disperzije.
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

disperzija za injiciranje.

1 odmerek sestavljajo 4 viala po 6 ml (skupno 24 ml)

30×10^6 celic/6 ml

4 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
perilezijska uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, 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 – DVO DIMENZIONALNA 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 5×10^6 celic/ml injekcija
darvadstrocel
perilezijska uporaba

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

30×10^6 celic/6 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Alofisel 5×10^6 celic/ml disperzija za injiciranje darvadstrocel

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 odprtín. Perianalne fistule se opisujejo kot zapletene, če vsebujejo več kanalov in odprtín, 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 prejemom 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 prejemom 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 (120×10^6 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 odprtin 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 5×10^6 celic na mililiter v vialah, ki vsebujejo po 6 mililitrov, tj. 30×10^6 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 (aminokisline, 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 disperzija 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 disperzija.

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
Nangor Road, 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 disperzije. 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 odprtini. 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 odprtini.
- 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 disperzije. 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 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 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 odprtini). Za tem, ko vbodete konico igle v želeno mesto injiciranja, izvedite rahlo aspiracijo, da preprečite neželjeno intravaskularno vbrizgavanje.

- a) Injiciranje okrog notranjih odprtini 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 disperzije.
 - 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 odpadki v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju s snovmi človeškega izvora.