

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alofisel 5 milionů buněk/ml injekční suspenze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Darvadstrocel je výtazek expandovaných alogenních lidských mezenchymálních dospělých kmenových buněk odvozených z adipózní tkáně (expandované adipózní kmenové buňky – eASC).

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička obsahuje suspenzi 30 milionů buněk (eASC) v 6 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 5 milionů buněk na ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Buněčná suspenze se může usazovat na dně injekční lahvičky a vytvářet sediment. Po jemné resuspendaci má přípravek podobu bílé až nažloutlé homogenní suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alofisel je indikován k léčbě komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní/mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí, kdy píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční nebo biologickou léčbu. Přípravek Alofisel se má používat pouze k ošetření píštělí. Viz bod 4.2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Alofisel má být podáván pouze specializovanými lékaři se zkušenostmi s diagnostikováním a léčbou stavů, pro které je přípravek Alofisel indikován.

#### Dávkování

Jedna dávka přípravku Alofisel sestává ze 120 milionů buněk rozdělených ve 4 dodaných 4 injekčních lahvičkách. Jedna injekční lahvička obsahuje 30 milionů buněk v 6 ml suspenze. K léčbě až dvou interních otvorů a až tří externích otvorů je třeba podat celý obsah 4 injekčních lahviček. To znamená, že dávkou 120 milionů buněk je možné léčit až tři píštělové trakty s otvory v perianální oblasti.

Účinnost nebo bezpečnost při opakovaném podání přípravku Alofisel nebyla stanovena.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

Údaje o používání darvadstrocelu u starší populace jsou omezené, avšak vzhledem k buněčné povaze darvadstrocelu a jeho lokálnímu způsobu podání se neočekává, že by se profil přínosů a rizik darvadstrocelu u starší populace lišil od profilu pozorovaného u jiných než starších pacientů. Proto není u starších pacientů nutná úprava dávky.

### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Údaje o používání darvadstrocelu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nejsou k dispozici, avšak vzhledem k buněčné povaze darvadstrocelu a jeho lokálnímu způsobu podání se neočekává, že by se profil přínosů a rizik darvadstrocelu u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin lišil od profilu pozorovaného u pacientů bez zhoršené funkce jater nebo ledvin. Proto není u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin nutná úprava dávky.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost darvadstrocelu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let dosud nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

K injekční aplikaci do tkáně píštělového traktu v chirurgických podmínkách při anestezii (celkové nebo lokální (viz bod 4.4)), jak je popsáno níže.

V souladu s běžně doporučovanými postupy léčby komplexních perianálních píštělí je před léčbou nutné provést charakterizaci pacientových píštělí. Doporučuje se, aby byla nejméně 2 až 3 týdny před aplikováním přípravku provedena přípravná operace (v anestezii) za účelem charakterizace anatomie píštěle (počet stávajících píštělí a otvorů), topografie (rozsah a souvislost se svěrači a dalšími pánevními svaly) a potenciálními souvisejícími komplikacemi (např. abscesy) a kontroly, aby postižení lokální sliznice bylo mírné nebo neaktivní. Doporučuje se důkladná kyretáž všech píštělových traktů, se zvláštním důrazem na oblast vnitřního ústí píštěle pomocí kovové kyrety. V případě abscesů je nutné provést incizi a drenáž a v případě potřeby mají být v souladu s obvyklými chirurgickými postupy zavedeny seton drény. Před plánovanou aplikací přípravku Alofisel musí chirurg zajistit, aby nebyly přítomny žádné abscesy.

*Bezprostředně před podáním přípravku Alofisel mají být píštělové trakty ošetřeny následujícím způsobem:*

- a) Jsou-li zavedeny seton drény, je třeba je nejprve odstranit.
- b) Určete polohu interních otvorů. Doporučujeme externími otvory injekčně podávat roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), dokud nezačne vytékat interními otvory. Injekce jiné látky do píštělových traktů, např. peroxidu vodíku, methylenové modře, jodových roztoků nebo hypertonických roztoků glukózy, není povolena, protože tyto látky mohou nepříznivě ovlivňovat životaschopnost následně injekčně vpravených buněk (viz bod 4.4 a bod 4.5).
- c) Pomocí kovové kyrety proveďte důkladnou kyretáž všech píštělových traktů se zaměřením zejména na oblast kolem interních otvorů.
- d) Uzavřete interní otvory šitím.

*Po ošetření píštělových traktů má být Alofisel podán podle následně uvedených dvou kroků:*

1. Příprava
  - a) Doba expirace: datum podání přípravku Alofisel je třeba znovu zkontrolovat; injekční lahvičky je třeba vyjmout z vnějšího obalu.
  - b) Resuspendujte buňky jemným poklepáváním na dno injekční lahvičky, dokud se nevytvoří homogenní suspenze. Dbejte na to, aby se nevytvořily bublinky. Každou injekční lahvičku je třeba použít bezprostředně po obnovení suspenze, aby buňky opět nevytvořily sediment.

- c) Odstraňte víčko z injekční lahvičky, jemně otočte injekční lahvičku dnem vzhůru a celý obsah opatrně nasajte do injekční stříkačky s běžnou jehlou velikosti minimálně 22G (viz bod 4.4).
- d) Jehlu vyměňte za delší jehlu rovněž o velikosti minimálně 22G, abyste dosáhli do zamýšlených míst podání injekce. Například je nutná jehla na spinální anestezii o délce přibližně 90 mm.
- e) Po vpíchnutí buněk z jedné injekční lahvičky opakujte kroky (b), (c) a (d) postupně pro všechny zbývající injekční lahvičky.

## 2. Aplikace

Dvě injekční lahvičky mají být použity na interní otvory a zbývající dvě injekce se mají aplikovat podél stěn píštěle (přes vnější otvory). Po zavedení hrotu jehly do zamýšleného místa aplikace injekce proveďte mírnou aspiraci, aby nedošlo k intravaskulárnímu podání.

- a) Aplikace do míst kolem interních otvorů píštělových traktů: Zaveďte jehlu konečnickem a postupujte následovně:
  - Pokud existuje pouze jeden interní otvor, aplikujte injekčně obsah obou injekčních lahviček (postupně, nejprve jedné, poté druhé lahvičky) v malých dávkách do tkáně kolem tohoto jediného interního otvoru.
  - Pokud existují dva interní otvory, aplikujte injekčně obsah první ze dvou injekčních lahviček v malých dávkách do tkáně kolem jednoho interního otvoru. Poté injekčně aplikujte obsah druhé injekční lahvičky v malých dávkách do tkáně kolem druhého interního otvoru.
- b) Aplikace podél stěny píštělových traktů: Zaveďte jehlu externími otvory a pokračujte zevnitř píštělí:
  - Pokud existuje pouze jeden externí otvor, aplikujte injekčně obsah nejprve jedné a poté druhé zbývající injekční lahvičky povrchově do tkáně stěny po celé délce píštělového traktu a do každého místa aplikace uvolněte malou dávku buněčné suspenze.
  - Pokud existují dva nebo tři externí otvory, aplikujte injekčně obsah zbývajících dvou injekčních lahviček rovnoměrně mezi související trakty.

Aplikace podél stěn píštělových traktů mají být provedeny až po předchozím seznámení se s anatomii a topologií píštělových traktů během charakterizace píštělí. Dbejte na to, aby buňky nebyly aplikovány do lumen píštělových traktů, jinak dojde k úniku buněk.

Oblast kolem externích otvorů po dobu 20–30 sekund jemně masírujte a externí otvory zakryjte sterilním obvazem.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na přípravek, hovězí sérum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Alofisel může obsahovat stopová množství benzylpenicilinu a streptomycinu. To je třeba mít na paměti u pacientů se známou hypersenzitivitou na tyto skupiny antibiotik.

Nedoporučuje se lokální anestezie, protože není znám účinek lokálních anestetik na injekčně podávané buňky (viz bod 4.2).

Injekce jakékoli jiné látky než chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (např. peroxidu vodíku, methylenové modře, jodových roztoků nebo hypertonických roztoků glukózy) (viz bod 4.2 a bod 4.5) do píštělových traktů není povoleno před injekcí přípravku Alofisel, během injekce ani po injekci, protože to může mít nepříznivý vliv na životaschopnost buněk a tím i na účinnost léčby.

Přípravek Alofisel je indikován pouze k injekční aplikaci do tkáně píštělového traktu, jak je popsáno v bodě 4.2. Přípravek Alofisel nesmí být podáván jehlou tenčí než 22G. Tenčí jehly mohou během injekce narušit buňky, což může mít nepříznivý vliv na životaschopnost buněk a tím i na účinnost léčby.

Protože přípravek Alofisel obsahuje živé kmenové buňky, nelze ho sterilizovat, a proto může obsahovat potenciálně infekční biologický materiál. Toto riziko je ale považováno za nízké a je ve výrobě kontrolováno. Po podání je u pacientů potřeba sledovat možné známky infekce.

#### Reakce na ošetření

Ošetření píštělí je spojováno s proktalgií a bolestí spojenou se zákrokem (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*.

Ve studiích interakcí *in vitro* bylo prokázáno, že přítomnost klinicky relevantních koncentrací přípravků podávaných při konvenční léčbě Crohnovy nemoci (infliximab, methotrexát a azathioprin) nemá vliv na životaschopnost buněk a na imunomodulační funkci přípravku Alofisel.

Aplikace jakékoli jiné látky než chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (např. peroxidu vodíku, methylenové modře, jodových roztoků nebo hypertonických roztoků glukózy) (viz bod 4.2 a bod 4.4) do píštěle a použití lokálních anestetik se nedoporučuje, protože není znám jejich účinek na injekčně podávané buňky (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání darvadstrocelu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Podávání darvadstrocelu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

#### Kojení

Podávání darvadstrocelu v období kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Darvadstrocel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby byly anální absces (Alofisel: 19,4 % pacientů; kontrolní skupina: 13,7 % pacientů), proktalgie (Alofisel: 14,6 % pacientů; kontrolní skupina: 11,8 % pacientů) a anální píštěl (Alofisel: 10,7 % pacientů; kontrolní skupina: 7,8 % pacientů).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků vychází ze zkušeností z klinických studií a je uspořádán podle tříd orgánového systému. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté

( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Perianální absces
Gastrointestinální poruchy	Časté	Proktalgie*
	Časté	Anální píštěl
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Bolest spojená se zákrokem*

\* Reakce na ošetření, k nimž docházelo až sedm dnů po vyčištění píštěle před podáním léčby.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků léčby (nežádoucí účinky)

##### Perianální absces

Do 52. týdne došlo u 20 pacientů (19,4 %) ve skupině s přípravkem Alofisel k 21 nežádoucím příhodám análního abscesu a u 14 pacientů (13,7 %) kontrolní skupiny k 19 nežádoucím příhodám análního abscesu, z nichž 4, resp. 5 (3,9 % v obou skupinách) bylo závažných. Do 104. týdne došlo u 15 pacientů (14,6 %) ve skupině s přípravkem Alofisel k 15 závažným nežádoucím příhodám análního abscesu a u 8 pacientů (7,8 %) kontrolní skupiny k 9 závažným nežádoucím příhodám análního abscesu.

##### Proktalgie

Do 52. týdne došlo u 15 pacientů (14,6 %) ve skupině s přípravkem Alofisel ke 20 nežádoucím příhodám proktalgie a u 12 pacientů (11,8 %) kontrolní skupiny k 17 nežádoucím příhodám proktalgie, z nichž žádná nebyla ani v jedné skupině až do 104. týdne závažná. Ve skupině s přípravkem Alofisel nebyly žádní pacienti se závažnými příhodami proktalgie, v kontrolní skupině bylo 3,9 % pacientů se 4 příhodami.

##### Anální píštěl

Do 52. týdne došlo u 11 pacientů (10,7 %) ve skupině s přípravkem Alofisel ke 12 nežádoucím příhodám píštěle a u 8 pacientů (7,8 %) kontrolní skupiny k 8 nežádoucím příhodám píštěle, z nichž žádná nebyla závažná. Do 104. týdne došlo u 5 pacientů (4,9 %) ve skupině s přípravkem Alofisel k 5 závažným nežádoucím příhodám píštěle a u 1 pacienta ( $< 1,0$  %) kontrolní skupiny k 1 závažné nežádoucí příhodě píštěle.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {dosud nepřidělena}, ATC kód: {dosud nepřidělen}.

#### Mechanismus účinku

Darvadstrocel obsahuje expandované adipózní kmenové buňky (eASC), které v místě zánětu vykazují imunomodulační a protizánětlivé účinky.

Anální píštěle se obvykle vyskytují jako fisury pronikající do střevního lumen a perianálně na povrch kůže a je pro ně typický lokální zánět, který je zhoršován bakteriálními infekcemi a kontaminací stolicí. V zaníceném místě dochází k infiltraci aktivovaných lymfocytů a lokálnímu uvolňování zánětlivých cytokinů.

Zánětlivé cytokiny, zejména IFN- $\gamma$  uvolňovaný aktivovanými imunitními buňkami (např. lymfocyty), aktivují kmenové buňky eASC. Jakmile jsou kmenové buňky eASC aktivovány, oslabují proliferaci aktivovaných lymfocytů a potlačují uvolňování prozánětlivých cytokinů. Tato imunoregulační aktivita tlumí zánět, což umožní zhojení tkáně kolem píštělového traktu.

#### Farmakodynamické účinky

Ve studii ADMIRE-CD bylo 63 z celkového souboru 103 pacientů léčených eASC analyzováno na přítomnost protilátek specifických pro dárce na počátku léčby a v týdnu 12. V týdnu 12 bylo 23 pacientů ze 63 (36 %) pozitivních na anti-donorové protilátky. Sedm z 23 pacientů (30 %) s donor specifickými protilátkami (DSA) ve 12. týdnu bylo v týdnu 52 DSA negativních. Mezi týdnem 12 a týdnem 52 nebyly detekovány *de novo* DSA. V této testované podskupině nebyla až do týdne 52 prokázána žádná souvislost mezi DSA a bezpečností nebo účinností.

#### Klinická účinnost

Účinnost přípravku Alofisel byla posuzována ve studii ADMIRE-CD. Jednalo se o randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické klinické hodnocení, s paralelními skupinami, posuzující účinnost a bezpečnost přípravku Alofisel jako léčby komplexních perianálních píštělí u pacientů s Crohnovou nemocí.

Randomizováno bylo celkem 212 pacientů. Lokální injekci přípravku Alofisel 120 milionů buněk, nebo placebo v uspořádání skupin léčby 1 ku 1 dostalo 205 pacientů. Podmínkou pro účast bylo, že pacienti podstoupili drenáž komplexních perianálních píštělí s nedostatečnou odpovědí minimálně na jednu z těchto možností léčby: antibiotika, imunosupresiva nebo anti-TNF. Během studie bylo povoleno souběžné užívání stabilních dávek imunosupresiv (18 % pacientů), anti-TNF (33 %) nebo obou přípravků (28 %).

Primárním cílovým parametrem byla kombinovaná remise ve 24. týdnu po hodnocené léčbě definovaná jako klinické uzavření všech léčených píštělí (bez drenáže i při jemné kompresi prsty) bez hromadění hnisu (> 2 cm) potvrzené zaslepenými centrálně vyhodnocenými snímky MR. Hlavní vedlejší cílové parametry byly definovány jako klinická remise (klinické uzavření všech léčených píštělí) a odpověď (klinické uzavření alespoň 50 % všech léčených píštělí) ve 24. týdnu. Až do 52. týdne probíhalo také dlouhodobé sledování po léčbě.

	Skupina s přípravkem Alofisel (Alofisel + standardní léčba*) n = 103	Kontrolní skupina (placebo + standardní léčba*) n = 102	Hodnota p
Kombinovaná remise ve 24. týdnu (% pacientů)	52	35	0,019
Kombinovaná remise v 52. týdnu (% pacientů)	56	38	0,009

\* Včetně drenáže abscesů, zavedení/odstranění seton drénů, kyretáže, šití interních otvorů nebo medikamentózní léčby.

Výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů ukazují, že podíl pacientů s klinickou remisí ve 24. týdnu byl 55 % ve skupině s přípravkem Alofisel a 42 % v kontrolní skupině ( $p = 0,052$ ).

Odpovídající výsledky pro léčebnou odpověď byly 69 %, resp. 55 % ( $p = 0,039$ ).

Podíl pacientů s klinickou remisí v 52. týdnu byl 59 % ve skupině s přípravkem Alofisel a 41 % v kontrolní skupině ( $p = 0,012$ ). Odpovídající výsledky pro léčebnou odpověď byly 66 %, resp. 55 % ( $p = 0,114$ ). U malého počtu pacientů, kteří byli sledováni až do 104. týdne, byla klinická remise ve 104. týdnu 56 % ve skupině s přípravkem Alofisel a 40 % v kontrolní skupině.

Ve skupině s přípravkem Alofisel činil počet pacientů s kombinovanou remisí ve 24. týdnu, u nichž se následně do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, 2,9 % (3 ze 103), zatímco počet pacientů bez kombinované remise ve 24. týdnu, u nichž se následně do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, byl 9,7 % (10 ze 103).

V kontrolní skupině činil počet pacientů s kombinovanou remisí ve 24. týdnu, u nichž se do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, 4,9 % (5 ze 102), zatímco počet pacientů bez kombinované remise ve 24. týdnu, u nichž se do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, byl 2,9 % (3 ze 102).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Alofisel u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě análních píštělí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přípravek je určen k lokální injekční aplikaci.

Povaha a zamýšlené klinické použití jsou takové, že běžné farmakokinetické studie (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace) nepřipadají v úvahu.

V preklinických modelech bylo provedeno několik studií biodistribuce s cílem vyhodnotit setrvávání kmenových buněk eASC v místě injekce a jejich potenciální migraci do jiných tkání nebo orgánových systémů. Po perianální a intrarektální injekci lidských kmenových buněk eASC potkanům bez brzlíku se buňky v místě injekce v rektu a jejunu vyskytovaly minimálně 14 dnů a po 3 měsících byly nezjistitelné. Kmenové buňky se nevyskytovaly v žádných tkáních analyzovaných po 3 nebo po 6 měsících.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční a vývojové toxicity darvadstocelu nebyly prováděny, protože v preklinických studiích bio distribuce nebyla po podání kmenových buněk eASC různými způsoby podání zjištěna jejich migrace a integrace do reprodukčních orgánů.

Účinek *ex vivo* expanze na genetickou stabilitu buněk byl vyhodnocen *in vitro* bez náznaku kancerogenního potenciálu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Živná půda DMEM [Dulbeccova modifikace Eaglova kultivačního média (obsahuje aminokyseliny, vitaminy, anorganické soli a sacharidy)].

Lidský albumin.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.



### **6.3 Doba použitelnosti**

72 hodin.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě od 15 °C do 25 °C.

Uchovávejte přípravek po celou dobu až do podání ve vnějším obalu a uvnitř přepravního kontejneru, aby byla zachována požadovaná teplota.

Uchovávejte kontejner mimo dosah zdrojů tepla a přímých zdrojů světla, chraňte před chladem nebo mrazem.

Nezařazujte nebo jinak nesterilizujte.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci**

Alofisel je dodáván jako jedna léčebná dávka obsažená ve 4 injekčních lahvičkách ze skla třídy I. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml suspenze kmenových buněk eASC a je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky jsou uloženy v krabici.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Alofisel nesmí být filtrován nebo podáván s použitím jehly tenčí než 22G (viz bod 4.4). Bezprostředně před použitím musí být přípravek Alofisel znovu resuspendován jemným poklepáním na dno injekční lahvičky, dokud není získána homogenní suspenze, čímž se zabrání tvorbě bublin. Další informace o použití přípravku Alofisel viz bod 4.2.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dánsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/17/1261/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. března 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 1. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Alofisel na trh v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným národním regulačním úřadem na obsahu a podobě edukačního programu, včetně způsobu komunikace, distribuce edukačních materiálů a dalších aspektů programu. Cílem tohoto edukačního programu je poskytnout informace o správném podávání přípravku a minimalizovat tak riziko chyb při medikaci a současně zvýšit povědomí o potenciálním přenosu infekčních agens.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby přístup ke vzdělávacímu balíčku pro zdravotníky měli ve všech členských státech, kde je přípravek Alofisel registrován, všichni zdravotničtí pracovníci, kteří ho budou předepisovat a používat.

- **Tento edukační materiál pro zdravotnické pracovníky má obsahovat:**
  - Souhrn údajů o přípravku
  - Instrukce pro lékárníky s pokyny ke správnému přejímání a uchování přípravku Alofisel.
  - Instrukce ve formě videa pro chirurgy a další zdravotnické pracovníky podílející se na přípravě a podávání přípravku Alofisel.
  - Instrukce pro chirurgy a další zdravotnické pracovníky popisující způsob podání.
  - Instrukce pro zdravotnické pracovníky obsahující informace o potenciální mikrobiologické kontaminaci a kroky, jak postupovat v případě pozitivního výsledku kultivace.
  
- Ty by měly zahrnovat následující klíčová sdělení:
  - Relevantní informace o riziku chyb při medikaci a potenciálu přenosu infekčních agens a podrobné informace, jak tato rizika minimalizovat, včetně pokynů pro přejímání, uchování a podávání přípravku (tj. ošetření píštěle, přípravu a podání injekce).
  - Pokyny, jak zvládnout chyby v léčbě a přenos infekčních agens.
  
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné sledovat účinnost přípravku Alofisel, měl by držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie Cx601-0303 fáze III zkoumající podání jediné dávky přípravku Cx601 k léčbě komplexních perianálních píštělí u pacientů s Crohnovou nemocí.	Závěrečná zpráva pro EMA: 2./3. čtvrtletí 2022