

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alofisel 5×10^6 celule/ml dispersie injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Alofisel (darvadstrocel) este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din țesut adipos (celule stem adipoase expandate - eASC).

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon conține 30×10^6 celule (eASC) în 6 ml de dispersie, corespunzător unei concentrații de 5×10^6 celule/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă (injecție).

Dispersia de celule poate fi agregată pe fundul flaconului, formând un sediment. După refacerea suspensiei, prin manevre delicate, medicamentul este o dispersie omogenă, de culoare albă spre gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alofisel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. Alofisel trebuie utilizat doar după toaletarea fistulelor (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Alofisel trebuie administrat numai de către medici specialiști, cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care Alofisel are indicații.

Doze

O singură doză de darvadstrocel constă din 120×10^6 celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conține 30×10^6 celule în 6 ml de dispersie. Conținutul integral al celor 4 flacoane trebuie administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120×10^6 celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Eficacitatea sau siguranța administrării repetate de Alofisel nu a fost stabilită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele privind utilizarea darvadstrocel la populația vârstnică sunt limitate; cu toate acestea, având în vedere natura celulară a darvadstrocel și modul de administrare local, nu se estimează că profilul beneficiu-risc al darvadstrocel la pacienții vârstnici va fi diferit de cel observat la pacienții non-vârstnici. Prin urmare, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind utilizarea darvadstrocel la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, având în vedere natura celulară a darvadstrocel și modul de administrare local, nu se estimează că profilul beneficiu-risc al darvadstrocel la pacienții cu insuficiență hepatică va fi diferit de cel observat la pacienții care nu prezintă insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date privind utilizarea darvadstrocel la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, având în vedere natura celulară a darvadstrocel și modul de administrare local, nu se estimează că profilul beneficiu-risc al darvadstrocel la pacienții cu insuficiență renală va fi diferit de cel observat la pacienții care nu prezintă insuficiență renală. Prin urmare, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea darvadstrocel la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare perilezională.

Pentru injectare în țesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) (vezi pct. 4.4), după cum se descrie mai jos.

În conformitate cu standardele pentru abordarea terapeutică a fistulelor perianale complexe, înaintea tratamentului este necesară caracterizarea fistulelor pacientului. Se recomandă ca cel puțin 2 până la 3 săptămâni înainte de ziua administrării să fie efectuată o operație pregătitoare, cuprinzând explorarea (sub anestezie) anatomiei fistulei (numărul de fistule existente și deschideri), topografiei (întindere și relația cu sfincterele și alți mușchi pelvieni) și a complicațiilor potențiale asociate (cum ar fi abcesele) și depistarea afectării mucoasei locale - dacă este ușoară sau inactivă. Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona de deschideri interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea și drenarea, și trebuie efectuate suturi Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Alofisel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

Imediat înainte de administrarea Alofisel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

- a) Dacă există suturi Seton, acestea trebuie scoase.
- b) Identificarea poziției deschiderilor interne. Din acest motiv, se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).
- c) Se efectuează o toaletă viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.
- d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Alofisel trebuie administrat conform următorilor doi pași:

1. Pregătire

- a) Data expirării: data Alofisel trebuie reconfirmată; flacoanele trebuie apoi scoase din ambalajul exterior.
- b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține dispersia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.
- c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă ușor flaconul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac convențional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G (vezi pct. 4.4).
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare. De exemplu, este necesar un ac pentru anestezie vertebrală, cu o lungime de aproximativ 90 mm.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând, după injectarea celulelor dintr-un flacon.

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

- a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează, după cum urmează:
 - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice.
 - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flacon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

- b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și, din interiorul lumenului fistular:
 - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de dispersie celulară.
 - Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate.

Procedura de injectare de-a lungul pereților canalelor fistulare trebuie efectuată pe baza informațiilor obținute în prealabil despre anatomia și topologia canalelor fistulare, așa cum s-a determinat în timpul caracterizării fistulei. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la serul bovin sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele de trasabilitate ale medicamentelor pentru terapie celulară. Pentru a asigura trasabilitatea, numele și numărul lotului medicamentului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani de la data de expirare a medicamentului.

Aspecte generale

Alofisel poate conține cantități reziduale fie de gentamicină, fie de benzilpenicilină și streptomicină. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu hipersensibilitate declarată la aceste clase de antibiotice.

Nu se recomandă anestezia locală, din cauza efectului necunoscut al anestezicelor administrate local asupra celulelor injectate (vezi pct. 4.2).

Injectarea oricărei alte substanțe, cu excepția soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%), prin canalele fistulei (de exemplu peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone) (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5), nu este permisă înainte, în timpul sau după injectarea Alofisel, întrucât acestea pot compromite viabilitatea celulelor și, prin urmare, poate afecta eficacitatea tratamentului.

Alofisel nu trebuie administrat printr-un ac cu calibrul mai mic de 22G. Calibrul mai mic poate cauza afectarea celulelor în timpul injectării și poate compromite viabilitatea acestora și, prin urmare, poate afecta eficacitatea tratamentului.

Transmiterea unui agent infecțios

Întrucât Alofisel este un tratament cu celule stem vii, acesta nu poate fi sterilizat și există un risc de transmitere a agenților infecțioși, deși riscul este considerat a fi mic și cotrolat pe durata procesului de fabricare. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care administrează darvadstocel trebuie să monitorizeze pacienții pentru eventualele semne și simptome de infecție după tratament și să le administreze tratament adecvat, dacă este necesar.

Reacții la toaletare

Toaletarea fistulelor a fost asociată cu proctalgie și durere indusă de procedură (vezi pct. 4.8).

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Alofisel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile *in vivo*.

Studiile in vitro privind interacțiunile au demonstrat că viabilitatea celulelor și funcția imunomodulatoare a Alofisel nu sunt influențate de prezența concentrațiilor plasmatice relevante clinic ale medicamentelor convenționale utilizate pentru boala Crohn (influximab, metotrexat și azatioprină).

Injectarea oricărei alte substanțe, cu excepția soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%), prin canalele fistulei (de exemplu peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone) (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4) și utilizarea concomitentă a anestezicelor locale nu este recomandată, din cauza efectului necunoscut asupra celulelor injectate (vezi pct 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea darvadstrocel la femeile gravide.

Nu sunt disponibile studii la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Darvadstrocel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darvadstrocelul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Alofisel având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Darvadstrocel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza studiului clinic și a datelor obținute ulterior introducerii medicamentului pe piață, reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent au fost abcesul anal, proctalgia și fistula anală, reacțiile adverse grave la medicament raportate cel mai frecvent fiind abcesul anal și fistula anală.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarea prezentare a reacțiilor adverse se bazează pe experiența din studiile clinice și ulterioară punerii medicamentului pe piață și este clasificată pe aparate, sisteme și organe. Frecvența reacțiilor adverse este definită din experiența studiilor clinice utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Abces anal*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Proctalgie*, †
	Frecvente	Fistulă anală*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Durere procedurală †

*Observate și în experiența ulterioară introducerii medicamentului pe piață

†Reacțiile la toaletare apar în decurs de până la șapte zile după pregătirea fistulei pentru administrarea tratamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Următoarele reacții adverse au fost identificate în cadrul studiului clinic pivot, multicentric ADMIRE-CD.

Abces anal

Până în săptămâna 52, 20 (19,4%) pacienți din grupul de tratament cu Alofisel și 14 (13,7%) pacienți din grupul de control au dezvoltat 21 și 19 abcese anale, dintre care 4 și 5 abcese anale din grupurile respective (3,9% pacienți în ambele grupuri) au fost de intensitate severă. Abcesul anal asociat tratamentului a fost raportat la 8 (7,8%), respectiv 9 (8,8%) pacienți din grupul cu Alofisel, respectiv din grupul de control. Până în săptămâna 104, 15 (14,6%) și 8 (7,8%) pacienți au dezvoltat 15 și 9 abcese anale în grupurile de tratament cu Alofisel și de control.

Proctalgie

Până în săptămâna 52, 15 (14,6%) pacienți din grupul de tratament cu Alofisel și 12 (11,8%) pacienți din grupul de control au dezvoltat 20 și 17 proctalgii, niciuna dintre aceste proctalgii nefiind gravă, în niciun grup, până în săptămâna 104. Proctalgia asociată tratamentului a fost raportată la 5 (4,9%), respectiv 8 (7,8%) pacienți din grupul cu Alofisel, respectiv din grupul de control. Nu există pacienți în grupul Alofisel cu proctalgie cu intensitate severă și 3,9% dintre pacienți din grupul de control au prezentat 4 proctalgii cu intensitate severă.

Fistulă anală

Până în săptămâna 52, 11 (10,7%) pacienți din grupul de tratament cu Alofisel și 8 (7,8%) pacienți din grupul de control au dezvoltat 12 și 8 fistule anale, niciunul dintre aceste evenimente nefiind de intensitate severă. Fistula anală asociată tratamentului a fost raportată la 3 (2,9%), respectiv 3 (2,9%) pacienți din grupul cu Alofisel, respectiv din grupul de control. Până în săptămâna 104, 5 (4,9%) pacienți din grupul de tratament cu Alofisel și un (< 1,0%) pacient din grupul de control au dezvoltat 5 și, respectiv, 1 fistulă anală gravă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date cu privire la supradozajul cu Alofisel.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX08.

Mecanism de acțiune

Darvadstrocel conține celule stem expandate prelevate din țesut adipos (eASC), care prezintă efecte imunomodulatoare și antiinflamatoare la nivelul locurilor cu inflamație.

De regulă, fistulele anale se prezintă drept fisuri care penetrează lumenul intestinal și suprafața pielii zonei perianale și sunt caracterizate de inflamație locală, exacerbată de infecțiile bacteriene și contaminarea cu materii fecale. În zona inflamată, este prezentă infiltrarea limfocitelor activate și eliberarea locală a citokinelor inflamatorii.

Citokinele inflamatorii, în special IFN- γ , eliberate de celulele imune activate (adică, limfocite), activează eASC. După activare, eASC inhibă proliferarea limfocitelor activate și reduc eliberarea citokinelor pro-inflamatorii. Această activitate imunoregulatorie reduce inflamația, fapt care poate permite vindecarea țesutului din proximitatea canalului fistular.

Efect farmacodinamic

În cadrul studiului ADMIRE-CD, 63/103 din populația de pacienți tratați cu eASC au fost analizați pentru prezența anticorpilor donor-specfici (DSA, donor-specific antibodies) la momentul inițial și în săptămâna 12. În săptămâna 12, 23/63 (36%) a demonstrat o producere de DSA. Dintre pacienții cu DSA în săptămâna 12, 7/23 30% au eliminat DSA până în săptămâna 52. Lipsa generației DSA *de novo* s-a observat între săptămâna 12 și săptămâna 52. Nu a fost observată la subiecții testați nicio asociere între rezultatele DSA și siguranța sau eficacitate până la săptămâna 52.

Eficacitate clinică

Eficacitatea Alofisel a fost evaluată în cadrul studiului ADMIRE-CD. Acesta a fost un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, cu grup paralel de tratament, controlat cu placebo, multicentric, de evaluare a eficacității și siguranței Alofisel pentru tratamentul fistulelor anale complexe la pacienții cu boală Crohn.

În total au fost randomizați 212 pacienți și la 205 pacienți s-a administrat o injecție locală fie cu darvadstrocel 120×10^6 celule, fie cu placebo, într-un raport de 1:1. Pacienții aveau fistule perianale cu scurgeri complexe, cu un răspuns inadecvat la cel puțin unul dintre următoarele tratamente: antibiotice, imunosupresoare sau anti-TNF. În timpul studiului a fost permisă utilizarea concomitentă a dozelor stabile de imunosupresoare (18% dintre pacienți) sau anti-TNF (33%) sau ambele (28%).

Criteriul de evaluare final principal a fost remisiunea combinată în săptămâna 24 după tratamentul de studiu, definită ca închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate (absența scurgerilor, în ciuda compresiei ușoare cu degetul) și absența colectării (> 2 cm) confirmată cu ajutorul unui examen IRM central în regim orb. Criteriile de evaluare finale secundare cheie au fost definite drept remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate) și răspuns clinic (închiderea clinică a cel puțin 50% dintre toate fistulele tratate) în săptămâna 24. În plus, până în săptămâna 52 s-a efectuat o urmărire pe termen lung.

	Grupul de tratament cu Alofisel (Alofisel+îngrijire standard*) N = 103	Grupul de control (Placebo+îngrijire standard*) N = 102	Valoarea p
Remisiune combinată în săptămâna 24 (% pacienți)	52	35	0,019
Remisiune combinată în săptămâna 52 (% pacienți)	56	38	0,009

* Inclusiv drenarea abcesului, amplasarea/eliminarea suturilor Seton, chiuretajul, suturarea deschiderilor interne și tratamentele medicale

Rezultatele criteriilor de evaluare finale secundare cheie indică faptul că procente de pacienți cu remisiune clinică în săptămâna 24 au fost de 55% în grupul de tratament cu Alofisel și de 42% în grupul de control ($p = 0,052$), iar cifrele corespondente pentru răspuns au fost de 69% și de 55% ($p = 0,039$).

Procentele de pacienți cu remisiune clinică în săptămâna 52 au fost de 59.0% în grupul de tratament cu Alofisel și de 41% în grupul de control ($p = 0,012$), iar cifrele corespondente pentru răspuns au fost de 66% și 55% ($p = 0,114$). La un număr limitat de pacienți urmăriți până în săptămâna 104, remisiunea clinică în săptămâna 104 a fost de 56% în grupul de tratament cu Alofisel și de 40% în grupul de control.

În grupul de tratament cu Alofisel, procentul de pacienți care au prezentat remisiune combinată în săptămâna 24 și care ulterior au dezvoltat un abces/fistulă anală până în săptămâna 52 a fost de 2,9% (3/103), în timp ce procentul de pacienți fără remisiune combinată în săptămâna 24 care ulterior au dezvoltat un abces/fistulă anală până în săptămâna 52 a fost de 9,7% (10/103).

În grupul de control, procentul de pacienți care au prezentat remisiune combinată în săptămâna 24, care au dezvoltat un abces/fistulă anală până în săptămâna 52, a fost de 4,9% (5/102), în timp ce procentul de pacienți fără remisiune combinată în săptămâna 24 care au dezvoltat un abces/fistulă anală până în săptămâna 52 a fost de 2,9% (3/102).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Alofisel la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul fistulei anale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tipul și utilizarea clinică vizată a darvadstrocel sunt de așa natură încât studiile convenționale de farmacocinetică (absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare) nu se aplică.

S-au efectuat studii de biodistribuție în modele preclinice, cu obiectivul de a evalua persistența eASC la locul de injectare și potențiala migrare în alte țesuturi, aparate sau organe. După injectarea perianală și intrarectală a eASC umane la șobolanii atimici, celulele au fost prezente la nivelul rectului și al jejunului, la locul de injectare, timp de cel puțin 14 zile și nu s-au putut detecta după 3 luni. eASC nu au fost prezente în niciunul dintre țesuturile analizate după 3 sau 6 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

Nu s-au efectuat studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și de dezvoltare pentru darvadstrocel, deoarece studiile de biodistribuție preclinică nu au indicat migrarea și integrarea eASC în organele aparatului reproducător după utilizarea de eASC pe diverse căi de administrare.

Efectul expandării *ex vivo* asupra stabilității genetice a celulelor a fost evaluat *in vitro*, fără o indicație a potențialului carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (conține aminoacizi, vitamine, săruri și carbohidrați). Albumină umană.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

72 de ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 15 °C și 25 °C.

A se păstra medicamentul în permanență în ambalajul primar pentru a fi protejat de lumină și umiditate și în interiorul recipientului de expediere, până la administrarea sa, pentru a menține temperatura prevăzută.

A se păstra recipientul ferit de surse de căldură și de lumină directă.

A nu se păstra la frigider sau congela.

A nu se iradia sau steriliza în alt mod.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Flacon din sticlă de tipul I. Fiecare flacon conține 6 ml de dispersie de eASC și este închis cu dop din cauciuc și capsă demontabilă fără filet. Flacoanele sunt amplasate în interiorul unei cutii din carton.

Mărimea ambalajului: 4 flacoane.

1 doză constă din 4 flacoane a câte 6 ml (în total 24 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătire înainte de administrare

Alofisel nu trebuie filtrat sau administrat printr-un ac cu calibrul mai mic de 22G (vezi pct. 4.4).

Imediat înainte de utilizare, Alofisel trebuie refăcut ca suspensie celulară prin lovirea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține dispersia omogenă, evitând formarea bulelor.

Pentru mai multe informații privind utilizarea Alofisel, vezi pct. 4.2.

Măsuri de precauție care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Alofisel (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1261/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Martie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

TIGENIX, S.A.U.

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

Takeda Ireland Ltd.

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Alofisel în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea competentă națională asupra conținutului și formatului programului educațional, incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului. Obiectivul programului educațional este de a furniza informații privind modul corect de administrare a medicamentului în vederea reducerii riscului de erori de medicație și a creșterii gradului de informare privind transmiterea potențială de microorganisme infecțioase.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Alofisel, profesioniștii din domeniul sănătății, despre care se preconizează că vor manipula și administra Alofisel, au acces la pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

- **Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să conțină:
 - Rezumatul caracteristicilor produsului
 - Ghidul pentru farmaciști cu instrucțiuni privind recepția și depozitarea adecvate a Alofisel.
 - Ghidul sub formă video pentru chirurghi și alți profesioniști în domeniul sănătății implicați în pregătirea și administrarea Alofisel.
 - Ghidul pentru chirurghi și alți profesioniști în domeniul sănătății care descrie modul de administrare
 - Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind potențialul de informații microbiene și recomandări privind pașii de urmat în cazul identificării unei culturi pozitive.
- Acestea vor conține următoarele elemente cheie:
 - Informații relevante privind riscul de erori de medicație și potențialul pentru transmiterea de microorganisme infecțioase precum și detalii privind modul de reducere a acestora, inclusiv instrucțiunile de recepție, depozitare și administrare (adică, toaletarea fistulei, prepararea și injectarea).
 - Instrucțiuni privind modul de abordare a erorilor de medicație și transmiterii de microorganisme infecțioase oși.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a urmări eficacitatea Alofisel, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului de Fază III randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo Cx601-0303, care investighează administrarea unică a Cx601 pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții cu boală Crohn.	Raportare finală către EMA: 1Q/2Q 2024

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ALOFISEL 5×10^6 celule/ml dispersie injectabilă.
darvadstrocel.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 30×10^6 celule în 6 ml de dispersie.
Medicamentul conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) și albumină umană. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă.

1 doză constă din 4 flacoane a câte 6 ml (în total 24 ml)

30×10^6 celule/6 ml

4 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare perilezională.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15 °C și 25 °C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

A se păstra medicamentul în permanență în ambalajul primar pentru a fi protejat de lumină și umiditate și în interiorul recipientului de expediere, până la administrarea sa, pentru a menține temperatura prevăzută.

A nu se iradia sau steriliza în alt mod.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule umane. Medicamentul neutilizat sau materialele reziduale trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea deșeurilor de materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1261/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON DIN STICLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ALOFISEL 5×10^6 celule/ml injecție.
darvadstrocel.
Administrare perilezională.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30×10^6 celule/6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Alofisel 5×10^6 celule/ml dispersie injectabilă darvadstrocel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau chirurgului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă chirurgului sau medicului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Alofisel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Alofisel
3. Cum să utilizați Alofisel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alofisel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Alofisel și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Alofisel este darvadstrocel, care constă din celule stem recoltate din țesutul adipos al unui donator adult sănătos (așa-numitele celule stem alogene) și apoi crescute în laborator. Celulele stem adulte reprezintă un tip special de celule, care se regăsesc în multe țesuturi adulte, al căror rol principal este de a repara țesuturile în care se regăsesc.

Alofisel este un medicament utilizat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boală Crohn (o boală care cauzează inflamația intestinului), atunci când celelalte simptome ale bolii sunt controlate sau sunt de intensitate ușoară. Fistulele perianale sunt canale anormale care conectează părți ale intestinului inferior (rect și anus) și pielea din jurul anusului, astfel încât în apropierea anusului apar una sau mai multe deschideri. Fistulele perianale sunt descrise drept complexe dacă au mai multe canale și deschideri, dacă pătrund adânc în corpul dumneavoastră sau dacă sunt asociate cu alte complicații, cum ar fi puroiul (lichid infectat; prezența acestuia este denumită și abces). Fistulele perianale pot cauza durere, iritație și eliminarea de puroi prin deschiderile pielii.

Alofisel este utilizat atunci când fistulele nu au răspuns suficient de bine la tratamentul anterior. Atunci când este injectat în apropierea fistulelor perianale, Alofisel reduce inflamația de la nivelul acestora, crescând probabilitatea de vindecare a fistulelor.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Alofisel

Nu trebuie să vi se administreze Alofisel

- dacă sunteți alergic(ă) la darvadstrocel, la serul bovin sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Alofisel, adresați-vă medicului dumneavoastră sau chirurgului.

Alofisel poate conține urme fie de gentamicină, fie de benzilpenicilină și streptomycină (antibiotice). Acest aspect trebuie luat în considerare dacă sunteți alergic(ă) la aceste antibiotice, întrucât aceste antibiotice sunt utilizate în cadrul procesului de fabricare a acestui medicament.

Alofisel este un tratament cu celule vii și, prin urmare, produsul final nu poate fi sterilizat. Pe durata procesului de fabricare, medicamentul este verificat în diverse stadii, pentru a garanta faptul că nu prezintă risc de infecții. Întrucât verificarea finală are loc chiar înainte ca Alofisel să fie trimis către spital, rezultatele acestei ultime verificări nu sunt cunoscute atunci când vi se administrează dumneavoastră medicamentul. În eventualitatea improbabilă în care rezultatele au detectat o infecție, echipa care v-a administrat tratamentul va fi informată, și vă va spune dacă aveți nevoie de analize de laborator specifice pentru a trata infecția. Dacă după efectuarea procedurii vă simțiți rău sau prezentați febră, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Înainte de a vi se administra Alofisel, se va efectua pregătirea fistulelor dumneavoastră. Este posibil să simțiți durere la nivelul rectului sau al anusului și durere care apare după pregătirea fistulei.

După ce vi se administrează Alofisel, nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficient în cazul în care este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră /chirurgului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Tratamentul cu Alofisel nu este recomandat în timpul sarcinii. Femeile la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Alofisel.

Efectul Alofisel asupra femeilor care alăptează nu este cunoscut și este posibil ca acesta să fie dăunător pentru copilul alăptat. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să opriți alăptarea sau administrarea Alofisel, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul Alofisel pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Alofisel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se utilizează Alofisel

Alofisel vă va fi administrat întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătății.

Este posibil să fi avut o consultație inițială cu chirurgul cu 2-3 săptămâni înainte de administrarea Alofisel. Următoarele informații se referă la ziua în care se administrează Alofisel.

Alofisel este injectat de către chirurg în țesutul canalului fistulei.

Doza recomandată este de 4 flacoane a câte 6 ml (120×10^6 celule).

Înainte de tratamentul cu Alofisel, vi se va administra un anesteziec.

După anestezie (anestezie generală sau anestezie locală), chirurgul dumneavoastră va:

- pregăti fistulele cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și va îndepărta orice țesut cicatrizat.
- sutura deschiderile interne ale fistulelor.
- injecta Alofisel. Jumătate de doză va fi injectată în țesutul din deschiderile interne ale fistulelor și jumătate de doză în pereții țesutului, de-a lungul fistulelor.
- masa ușor, timp de 20 până la 30 de secunde, zona unde fistula se deschide în pielea din jurul anusului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau chirurgului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse la tratamentul cu Alofisel sunt aferente pregătirii fistulelor dumneavoastră. În general, aceste reacții adverse sunt de intensitate destul de ușoară și dispar în zilele următoare efectuării procedurii de la nivelul fistulei. Aceste reacții adverse pot apărea timp de până la șapte zile după procedură.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- abces anal
- fistulă anală
- proctalgie (durere la nivelul rectului sau anusului).
- durere indusă de procedură (durere după pregătirea fistulei)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dvs. sau chirurgului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Alofisel

Următoarele informații sunt destinate exclusiv medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie.

A se păstra la temperaturi cuprinse între 15 °C și 25 °C.

A nu se păstra la frigider sau congelat.

Păstrați medicamentul în interiorul cutiei de carton pentru a fi protejat de lumină și umiditate și în interiorul recipientului de expediere, până la administrarea sa, pentru a menține temperatura prevăzută.

Alofisel nu trebuie iradiat sau în alt mod sterilizat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Alofisel

- Substanța activă este darvadstrocel, care constă din celule stem umane obținute din țesutul adipos al unui donator adult sănătos, care ulterior sunt crescute (expandate) în laborator și furnizate într-o concentrație de 5×10^6 celule per mililitru, în flacoane care conțin fiecare 6 mililitri, adică 30×10^6 celule per flacon.
- Există doi excipienți utilizați pentru depozitarea celulelor: unul este lichidul numit Dulbecco's Modified Eagle's Medium care conține substanțe nutritive pentru celule (aminoacizi, vitamine, săruri și carbohidrați), iar celălalt este albumina umană, care este o proteină naturală regăsită în corpul uman.

Cum arată Alofisel și conținutul ambalajului

Alofisel este o dispersie injectabilă. În timpul transportului, este posibil ca celulele să se fi așezat pe fundul flaconului, formând un sediment și va trebuie refăcută suspensia. După refacerea suspensiei celulelor (prin agitarea ușoară manuală), Alofisel este o dispersie omogenă de culoare albă spre gălbuie.

Alofisel este furnizat pentru un anume pacient. O doză individuală de Alofisel cuprinde 4 flacoane din sticlă, fiecare conținând 6 mililitri de Alofisel, ambalate într-o cutie de carton.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Trebuie să se aplice cerințele de trasabilitate ale medicamentelor pentru terapie celulară. Pentru a asigura trasabilitatea, numele și numărul lotului medicamentului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani de la data de expirare a medicamentului.

Pregătire înainte de administrare

Alofisel nu trebuie filtrat sau administrat printr-un ac cu calibrul mai mic de 22G. Imediat înainte de utilizare, Alofisel trebuie refăcut ca suspensie celulară prin lovirea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține dispersia omogenă, evitând formarea bulelor.

Administrare

Imediat înainte de administrarea Alofisel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

- a) Dacă există suturi Seton, acestea trebuie scoase.
- b) Identificarea poziției deschiderilor interne. Din acest motiv, se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).
- c) Se efectuează o toaletă viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.
- d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Alofisel trebuie administrat conform următorilor doi pași:

1. Pregătire

- a) Data expirării: data Alofisel trebuie reconfirmată; flacoanele trebuie apoi scoase din ambalajul exterior.
- b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține dispersia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.
- c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă ușor flaconul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac convențional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G (vezi pct. 4.4).
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare. De exemplu, este necesar un ac pentru anestezie vertebrală, cu o lungime de aproximativ 90 mm.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând, după injectarea celulelor dintr-un flacon.

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

- a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează după cum urmează:
 - Dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice.

- În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flacon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.
 - b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și, din interiorul lumenului fistular:
 - În cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de dispersie celulară.
 - Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate.
- Procedura de injectare de-a lungul pereților canalelor fistulare trebuie efectuată pe baza informațiilor obținute în prealabil despre anatomia și topologia canalelor fistulare, așa cum s-a determinat în timpul caracterizării fistulei. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Măsuri de precauție care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Alofisel (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor de origine umană.