PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alofisel 5×10^6 buněk/ml injekční disperze.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Alofisel (darvadstrocel) je výtažek 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 30×10^6 buněk (eASC) v 6 ml disperze, což odpovídá koncentraci 5×10^6 buněk/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze (injekce)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alofisel je indikován k léčbě komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní/mírně aktivní luminální 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 darvadstrocelu sestává ze 120×10^6 buněk dodávaných ve 4 injekčních lahvičkách. Jedna injekční lahvička obsahuje 30×10^6 buněk v 6 ml disperze. K léčbě až dvou interních otvorů a až tří externích otvorů je třeba podat celý obsah 4 injekčních lahviček. To znamená, že dávkou 120×10^6 buněk je možné léčit až tři píštělové trakty s otvory v perianální oblasti.

Účinnost nebo bezpečnost při opakovaném podání přípravku Alofisel nebyly stanoveny.

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
Údaje o používání darvadstrocelu u pacientů s poruchou funkce jater 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 lišil od profilu pozorovaného u pacientů bez zhoršené funkce jater. Proto není u pacientů se zhoršenou funkcí jater nutná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin
Údaje o používání darvadstrocelu u pacientů s poruchou funkce 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 ledvin lišil od profilu pozorovaného u pacientů bez zhoršené funkce ledvin. Proto není u pacientů se zhoršenou funkcí 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

Perilezionální podání.

K injekční aplikaci do tkáně píštělového traktu v chirurgických podmínkách při anestezii (celkové nebo regionální (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 exspirace: 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 disperze. 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 konečníkem 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 píštěle:

- 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 disperze.
- Pokud existují dva nebo tři externí otvory, aplikujte injekčně obsah zabývajících dvou injekčních lahviček rovnoměrně mezi související trakty.
  Aplikace podél stěn píštělových traktů mají být provedeny až po předchozím seznámení se s anatomií a topologií píštělových traktů během charakterizace píštěle. 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 léčivou látku, hovězí sérum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí platit požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků určených k buněčné léčbě. Pro zajištění sledovatelnosti je nutné po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti uchovávat název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta.

Obecné informace

Alofisel může obsahovat stopová množství gentamicinu nebo 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 roztoku 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 povolena 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 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.

Přenos infekčního agens

Protože přípravek Alofisel obsahuje živé kmenové buňky, nelze ho sterilizovat, a proto existuje riziko přenosu infekčních agens, přestože toto riziko je považováno za nízké a je kontrolováno ve výrobním procesu. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají darvadstrocel, musí tedy u pacientů sledovat známky a příznaky infekce a v případě potřeby infekci vhodným způsobem léčit.

Reakce na ošetření

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

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Alofisel nesmí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

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 roztoku 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

Není známo, zda se darvadstrocel vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Alofisel..

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

Na základě údajů získaných z klinických studií a po uvedení přípravku na trh byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky anální absces, proktalgie a anální píštěl, přičemž nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly anální absces a anální píštěl.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků vychází z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh a je uspořádán podle tříd orgánového systému. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována na základě zkušeností z klinických studií jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté ((≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

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

* Pozorované také v rámci sledování po uvedení na trh

† Reakce na ošetření, k nimž docházelo až sedm dnů po přípravě píštěle před podáním léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků léčby (nežádoucí účinky)

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny v rámci multicentrického pivotního klinického hodnocení ADMIRE-CD.

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

Proktalgie
Do 52. týdne došlo u 15 pacientů (14,6 %) ve skupině s přípravkem Alofisel ke 20 případům proktalgie a u 12 pacientů (11,8 %) kontrolní skupiny k 17 případům proktalgie, z nichž žádný nebyl ani v jedné skupině až do 104. týdne závažný. Výskyt proktalgie související s léčbou byl hlášen u 5

(4,9 %) pacientů ve skupině s přípravkem Alofisel a 8 (7,8 %) pacientů v kontrolní skupině. Ve skupině s přípravkem Alofisel nebyli žádní pacienti se závažnou proktalgií, v kontrolní skupině bylo 3,9 % pacientů s proktalgií.

Análnípíštěl
Do 52. týdne došlo u 11 pacientů (10,7 %) ve skupině s přípravkem Alofisel ke 12 análním píštělím a u 8 pacientů (7,8 %) kontrolní skupiny k 8 análním píštělím, z nichž žádná nebyla závažná. Výskyt análnípíštěle související s léčbou byl hlášen u 3 (2,9 %) pacientů ve skupině s přípravkem Alofisel a 3 (2,9 %) pacientů v kontrolní skupině. Do 104. týdne došlo u 5 pacientů (4,9 %) ve skupině s přípravkem Alofisel k 5 závažným análním píštělím a u 1 pacienta (< 1,0 %) kontrolní skupiny k 1 závažné análnípíštěli.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Alofisel.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX08.

Mechanismus účinku

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

Análnípíštěle 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-γ 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 %) positivních 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 při léčbě komplexních perianálních píštělí u pacientů s Crohnovou nemocí.

Randomizováno bylo celkem 212 pacientů. Lokální injekci darvadstrocelu 120×10^6 buněk, nebo placeba v uspořádání skupin léčby 1:1 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 pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 aplikace 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 darvadstrocelu 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 léčivý přípravek po celou dobu až do podání ve vnějším obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí, a uvnitř přepravního kontejneru, aby byla zachována požadovaná teplota.

Uchovávejte kontejner mimo dosah zdrojů tepla a přímých zdrojů světla.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Neozařujte nebo jinak nesterilizujte.

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

Injekční lahvička ze skla třídy I. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml disperze kmenových buněk eASC a je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky jsou uloženy v krabičce.

Velikost balení: 4 injekční lahvičky.
1 dávka sestává ze 4 injekčních lahviček po 6 ml (celkem 24 ml)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava před podáním

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 disperze, čímž se zabrání tvorbě bublin. Další informace o použití přípravku Alofisel viz bod 4.2.

Opatření, která je třeba přijmout při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do kontaktu s přípravkem Alofisel (pevným i kapalným odpadem), musí být zacházeno jako s potenciálně infekčním odpadem a musí tak být i zlikvidován, a to v souladu s místními předpisy pro nakládání s materiálem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1261/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2018
Datum posledního prodloužení registrace:10 ledna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) 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 význačného 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 aspektech 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 k edukačnímu balíčku pro zdravotníky měli ve všech členských státech, kde je přípravek Alofisel registrován, všichni zdravotntničtí 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 uchovávání 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 mají 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, uchovávání 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, má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky randomizované, dvojitě 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: 1./2. čtvrtletí 2024

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ALOFISEL 5×10^6 buněk/ml injekční disperze.
darvadstrocel.

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 30×10^6 buněk v 6 ml disperze.
Léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: živná půdaDMEM (Dulbeccova modifikace Eaglova kultivačního média) a lidský albumin. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze.
1 dávka sestává ze 4 injekčních lahviček po 6 ml (celkem 24 ml)
30×10^6 buněk/6 ml
4 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perilezionální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě od 15 °C do 25 °C.
Chraňte před chladem nebo mrazem.
Uchovávejte léčivý přípravek po celou dobu až do podání ve vnějším obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí, a uvnitř přepravního kontejneru, aby byla zachována požadovaná teplota.
Neozařujte nebo jinak nesterilizujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s materiálem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1261/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ALOFISEL 5×10^6 buněk/ml injekce.
darvadstrocel.
Perilezionální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30×10^6 buněk/6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Alofisel 5 × 10^6 buněk/ml injekční disperze
darvadstrocel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo chirurga.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému chirurgovi nebo lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Alofisel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Alofisel podán
3. Jak se přípravek Alofisel podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Alofisel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Alofisel a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Alofisel je darvadstrocel, který je tvořen kmenovými buňkami odebranými z tukové tkáně zdravého dospělého dárce (tzv. alogenní kmenové buňky) a následně namnoženými v laboratoři. Dospělé kmenové buňky jsou zvláštní typ buněk, který se vyskytuje v mnoha tkáních dospělých osob. Jejich hlavní úlohou je oprava tkáně, ve které se nacházejí.

Přípravek Alofisel je lék, který se používá k léčbě komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s Crohnovou nemocí (nemoc způsobující zánět střev), pokud jsou ostatní příznaky onemocnění zvládány nebo jsou pouze mírné. Perianální píštěle jsou abnormální propojení části dolních úseků tlustého střeva (konečník a řitní otvor) s kůží kolem řitního otvoru, takže v jeho blízkosti vzniká jeden nebo i více otvorů. Perianální píštěle jsou popisovány jako komplexní, pokud mají několik kanálků a otvorů, pronikají hluboko do těla nebo s nimi jsou spojeny jiné komplikace, např. hromadění hnisu (infikovaná tekutina, tzv. abscesy). Perianální píštěle mohou způsobovat bolest, podráždění a vytékání hnisu otvory v kůži.

Alofisel se používá v případech, kdy píštěle dostatečně nereagují na předchozí léčbu. Po injekčním podání do blízkosti perianální píštěle přípravek Alofisel potlačuje zánět a zvyšuje pravděpodobnost zhojení píštěle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Alofisel podán

Přípravek Alofisel Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na darvadstrocel, hovězí sérum nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Alofisel se poraďte se svým lékařem nebo chirurgem.

Přípravek Alofisel může obsahovat stopová množství gentamicinu nebo benzylpenicilinu a streptomycinu (antibiotika). To je třeba mít na paměti, pokud jste na tato antibiotika alergický (á), protože uvedená antibiotika se používají při výrobě tohoto přípravku.

Přípravek Alofisel je léčivo založené na živých buňkách, a proto konečný přípravek nelze sterilizovat. Aby bylo zaručeno, že neobsahuje původce infekcí, je přípravek v různých fázích během výroby kontrolován. Protože poslední kontrola probíhá těsně před odesláním přípravku Alofisel do nemocnice, její výsledky nejsou v době podání přípravku známy. V nepravděpodobném případě, že by tyto výsledky odhalily nějakou infekci, bude o tom informován tým zdravotnických pracovníků, který o Vás pečuje, a sdělí Vám, zda bude nutné provést nějaké laboratorní testy nebo zda bude nutné infekci léčit. Pokud se po podání přípravku nebudete cítit dobře nebo budete mít horečku, řekněte o tom co nejdříve svému lékaři.

Před podáním přípravku Alofisel podstoupíte přípravu píštělí. Můžete pociťovat bolest v konečníku nebo řitním otvoru a bolest, která se vyskytuje po přípravě píštělí.

Po podání přípravku Alofisel nedarujte krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let. Není známo, zda je tento léčivý přípravek při použití u dětí a dospívajících mladších 18 let bezpečný a účinný.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem/chirurgem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Léčba přípravkem Alofisel se nedoporučuje v těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Alofisel používat účinnou antikoncepci.

Účinek přípravku Alofisel na kojící ženy není znám a tento přípravek může Vašemu kojenému dítěti uškodit. Lékař Vám pomůže s rozhodnutím, zda přerušit kojení, nebo zda přerušit léčbu přípravkem Alofisel, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Alofisel pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by měl Alofisel vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat nástroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek Alofisel podává

Přípravek Alofisel Vám vždy podá zdravotnický pracovník.

Pravděpodobně jste měl(a) první konzultaci s chirurgem 2 až 3 týdny před podáním přípravku Alofisel. Následující informace se vztahují ke dni, kdy je přípravek Alofisel podáván.

Přípravek Alofisel podává chirurg injekcí do tkáně píštělového traktu.

Doporučená dávka je 4 injekční lahvičky po 6 ml (120×10^6 buněk).

Před léčbou přípravkem Alofisel dostanete znecitlivující přípravek.

Po anestezii (celkové nebo regionální) chirurg:
- Připraví píštěle roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a odstraní případnou zjizvenou tkáň.
- Zašije vnitřní otvory píštělí.

- Aplikuje injekci přípravku Alofisel. Polovinu dávky vpíchne do tkáně kolem vnitřních otvorů píštělí, druhou polovinu do tkáně stěn podél píštělí.
- Po dobu 20 až 30 sekund bude jemně masírovat oblast u konečníku, kde se píštěl otevírá do kůže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo chirurga.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky léčby přípravkem Alofisel souvisejí s přípravou píštělí. Tyto nežádoucí účinky obecně bývají spíše mírné a během několika dnů po ošetření píštělí odeznívají. Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit až sedm dní po výkonu.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- anální absces
- anální píštěl
- proktalgie (bolest konečníku nebo řitního otvoru).
- bolest spojená s výkonem (bolest po přípravě píštěle)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo chirurgovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Alofisel uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.

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

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Léčivý přípravek uchovávejte po celou dobu až do podání v krabičce, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí, a uvnitř přepravního kontejneru, aby byla zachována požadovaná teplota.

Přípravek Alofisel nesmí být ozařován nebo jinak nesterilizován.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Alofisel obsahuje

– léčivou látkou je darvadstrocel, látka je tvořena lidskými kmenovými buňkami získávanými z tukové tkáně zdravého dospělého dárce, které jsou následně namnoženy v laboratoři a v koncentraci 5×10^6 buněk na mililitr dodávány v injekčních lahvičkách, z nichž každá obsahuje 6 mililitrů, tj. 30×10^6 buněk na injekční lahvičku.

– Pro uchovávání buněk se používají dvě pomocné látky: jedna je tekutina s názvem kultivační médium DMEM (Dulbeccova modifikace Eaglova kultivačního média), která obsahuje živiny pro buňky (aminokyseliny, vitaminy, anorganické soli a sacharidy), druhá je lidský albumin, což je přirozená bílkovina vyskytující se v lidském těle.

Jak přípravek Alofisel vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Alofisel je injekční disperze. Během přepravy se buňky mohou usazovat na dně injekční lahvičky a vytvářet sediment, a proto je třeba suspenzi obnovit. Po obnovení suspenze buněk (jemným poklepáním rukou) má Alofisel podobu bílé až nažloutlé homogenní disperze.
Alofisel je dodáván vždy pro konkrétního pacienta. Jedna dávka přípravku Alofisel sestává ze 4 skleněných injekčních lahviček po 6 ml přípravku Alofisel uložených v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Musí platit požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků určených k buněčné léčbě. Pro zajištění sledovatelnosti je nutné po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti uchovávat název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta.

Příprava před podáním

Přípravek Alofisel nesmí být filtrován nebo podáván s použitím jehly tenčí než 22G.
Bezprostředně před použitím musí být přípravek Alofisel znovu resuspendován jemným poklepáváním na dno injekční lahvičky, dokud není získána homogenní disperze, čímž se zabrání tvorbě bublin.

Podání

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 exspirace: 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 disperze. 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 konečníkem 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 píštěle:

   - 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 disperze.
   - Pokud existují dva nebo tři externí otvory, aplikujte injekčně obsah zabývajících dvou injekčních lahviček rovnoměrně mezi související trakty.

   Aplikace podél stěn píštělových traktů mají být provedeny až po předchozím seznámení se s anatomií a topologií píštělových traktů během charakterizace

píštěle. 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.

Opatření, která je třeba přijmout při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který se dostal do kontaktu s přípravkem Alofisel (pevným i kapalným odpadem), musí být zacházeno jako s potenciálně infekčním odpadem a musí tak být i zlikvidován, a to v souladu s místními předpisy pro nakládání s materiálem lidského původu.