

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alofisel 5 milionów komórek/ml zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Darwadstrocel to namnożone ludzkie allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej osób dorosłych (expanded adipose stem cells, eASC).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera zawiesinę 30 milionów komórek (eASC) w 6 ml roztworu, co odpowiada stężeniu 5 milionów komórek/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Komórki zawarte w zawieszynie mogą opadać na dno fiolki tworząc osad. Po ponownym delikatnym wymieszaniu produkt ma postać jednorodnej zawiesziny barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alofisel jest wskazany w leczeniu złożonych przetok okołodbytnicznych u dorosłych pacjentów z postacią nieaktywną/łagodną choroby Leśniowskiego-Crohna w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na stosowanie co najmniej jednej terapii konwencjonalnej lub biologicznej w celu leczenia przetoki. Produkt leczniczy Alofisel należy zastosować wyłącznie po przygotowaniu przetok (*patrz punkt 4.2*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Alofisel powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest jego stosowanie.

Dawkowanie

Jedną dawkę produktu leczniczego Alofisel stanowi 120 milionów komórek dostarczanych w 4 fiolkach. Każda fiolka zawiera 30 milionów komórek w 6 ml zawiesziny. Pełną zawartość 4 fiolek należy podać w celu leczenia maksymalnie dwóch otworów wewnętrznych i maksymalnie trzech otworów zewnętrznych przetoki. Oznacza to, że przy użyciu dawki 120 milionów komórek możliwe jest leczenie maksymalnie trzech przetok z otworami zewnętrznymi w okolicy okołodbytnicznej.

Skuteczność lub bezpieczeństwo wielokrotnego podawania produktu Alofisel nie zostało ustalone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku są ograniczone, jednakże biorąc pod uwagę charakter produktu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób w podeszłym wieku był inny niż w innych populacjach pacjentów. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie są dostępne, jednakże biorąc pod uwagę charakter produktu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania nie przypuszcza się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek był inny niż u pacjentów bez takich zaburzeń. Dlatego nie jest konieczna modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności darwadstrocelu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia do tkanki kanału przetoki w warunkach zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu [ogólnym lub miejscowym (patrz punkt 4.4)] zgodnie z opisem poniżej.

Zgodnie ze standardami leczenia złożonych przetok okołoodbytniczych przed leczeniem potrzebne jest opisanie przetok pacjenta. Co najmniej 2-3 tygodnie przed dniem podania leku zaleca się przeprowadzenie operacji przygotowawczej (w znieczuleniu) obejmującej poznanie anatomii przetoki (liczby istniejących przetok i ich otworów), topografii (zasięgu i stosunku do zwieraczy i innych mięśni miednicy), ewentualnych towarzyszących powikłań (takich jak ropnie) oraz upewnienie się, czy miejscowe nasilenie zmian chorobowych w błonie śluzowej jest łagodne lub choroba jest nieaktywna. Zaleca się wykonanie energicznego łyżeczowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego. W przypadku ropnia potrzebne jest nacięcie i drenaż z założeniem setonów, jeżeli jest to właściwe, zgodnie z rutynowymi procedurami chirurgicznymi. Przed zaplanowaniem podania produktu leczniczego Alofisel chirurg musi mieć pewność, że nie występują ropnie.

Bezpośrednio przed zastosowaniem produktu leczniczego Alofisel kanał przetoki należy przygotować w następujący sposób:

- a) Usunąć setony, jeżeli były zakładane.
- b) Identyfikacja położenia wewnętrznych otworów przetoki. W tym celu zaleca się wstrzykiwanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przez otwory zewnętrzne do momentu, aż zacznie wydostawać się przez otwory wewnętrzne. Wstrzykiwanie jakiegokolwiek innej substancji do kanałów przetoki, takiej jak nadtlenek wodoru, błękit metylenowy, roztwory jodiny lub hipertoniczne roztwory glukozy jest niedozwolone, ponieważ środki te zmniejszają żywotność komórek, które mają być wstrzyknięte (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5)
- c) Wykonanie energicznego łyżeczowania wszystkich kanałów przetoki ze szczególnym naciskiem na okolice otworów wewnętrznych przy użyciu metalowego narzędzia chirurgicznego.
- d) Zaszycie otworów wewnętrznych.

Po przygotowaniu kanałów przetoki produkt leczniczy Alofisel należy podawać w dwóch następujących etapach:

1. Przygotowanie
 - a) Termin ważności: należy ponownie potwierdzić termin ważności produktu Alofisel; fiołki należy wyjąć z opakowania zewnętrznego.
 - b) Wymieszać zawartość fiołki w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiołki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków. Każdą fiołkę należy zużyć bezpośrednio po wytworzeniu zawiesiny, aby uniknąć ponownego opadnięcia komórek.
 - c) Zdjąć kapsel z fiołki, delikatnie odwrócić ją do góry dnem i delikatnie pobrać całą zawartość fiołki przy użyciu strzykawki z tradycyjną igłą o średnicy nie mniejszej niż 22 G (*patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).
 - d) Wymienić igłę na dłuższą, również nie cieńszą niż 22 G, aby możliwe było dotarcie do miejsc, w które produkt leczniczy ma być wstrzyknięty. Na przykład potrzebna jest igła do znieczulenia rdzeniowego o długości około 90 mm.
 - e) Po wstrzyknięciu komórek z jednej fiołki w przypadku wszystkich kolejnych fiołek powtarzać kroki (b), (c) i (d).

2. Wstrzyknięcie

Należy użyć dwóch fiołek do zastosowania w okolicę otworów wewnętrznych a pozostałe dwie fiołki do wstrzykiwania wzdłuż ścian kanałów przetoki (przez otwory zewnętrzne). Po wprowadzeniu końcówki igły do miejsca wstrzyknięcia, należy lekko zaaspirować, aby uniknąć podania donaczyniowego.

- a) Wstrzyknięcie wokół otworów wewnętrznych kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez odbyt i postępować w następujący sposób:
 - w przypadku jednego otworu wewnętrznego przetoki wstrzyknąć zawartość dwóch fiołek (jednej po drugiej) w małych porcjach do tkanki otaczającej pojedynczy otwór wewnętrzny;
 - w przypadku dwóch otworów wewnętrznych przetoki wstrzyknąć zawartość pierwszej z dwóch fiołek w małych porcjach do tkanki otaczającej pierwszy otwór wewnętrzny, a następnie wstrzyknąć zawartość drugiej fiołki małymi porcjami do tkanki otaczającej drugi otwór.
- b) Wstrzyknięcie wzdłuż ścian kanałów przetoki: wprowadzić igłę przez otwór zewnętrzny, a, następnie, zaczynając od światła przetoki:
 - w przypadku jednego otworu zewnętrznego wstrzyknąć osobno zawartość każdej z dwóch pozostałych fiołek pod powierzchnię tkanki wzdłuż kanału przetoki podając małe porcje zawiesiny komórek;
 - w przypadku dwóch lub trzech otworów zewnętrznych wstrzyknąć zawartość pozostałych dwóch fiołek w równych częściach do występujących kanałów. Zabieg wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki należy wykonać na podstawie poznanej uprzednio podczas opisywania przetok anatomii i topologii kanałów przetoki. Należy upewnić się, że nie wstrzyknięto komórek do światła kanałów przetoki, aby nie dopuścić do ich wycieku.

Delikatnie rozmasować okolicę wokół otworów zewnętrznych przetoki przez 20-30 sekund, po czym przykryć otwory zewnętrzne sterylną gazą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na produkt leczniczy, surowicę wołową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt leczniczy Alofisel może zawierać śladowe ilości gentamycyny lub benzylopenicyliny i streptomycyny. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów ze znaną reakcją nadwrażliwości na antybiotyki z tej grupy.

Nie zaleca się znieczulenia miejscowego z powodu nieznanego wpływu środków do znieczulenia miejscowego na wstrzykiwane komórki (*patrz punkt 4.2*).

Niedozwolone jest wstrzykiwanie do kanału przetoki substancji innej niż chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenu wodoru, błękitu metylowego, roztworów jodyny lub roztworów hipertonicznej glukozy) (*patrz punkt 4.2 i punkt 4.5*) przed, podczas i po wstrzyknięciu produktu leczniczego Alofisel, ponieważ może to zmniejszyć żywotność komórek i przez to skuteczność leczenia.

Alofisel jest wskazany wyłącznie do wstrzykiwania do tkanki kanału przetoki zgodnie z opisem w punkcie 4.2. Do podawania produktu Alofisel nie wolno używać igły o rozmiarze mniejszym niż 22 G. Używanie cieńszych igieł może spowodować uszkodzenie komórek podczas wstrzykiwania i zmniejszenie ich żywotności, co może mieć wpływ na skuteczność leczenia.

Ponieważ produkt leczniczy Alofisel zawiera żywe komórki macierzyste, nie może być poddawany wyjałowieniu, przez co może zawierać potencjalnie zakażony materiał biologiczny. Niemniej jednak ryzyko tego jest uważane za niewielkie i podlega kontroli podczas procesu wytwarzania. Po podaniu produktu pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia ewentualnych objawów zakażenia.

Reakcje związane z przygotowaniem przetok

Przygotowanie przetok może wiązać się z bólem okolicy odbytu i bólem związanym z zabiegiem (*patrz punkt 4.8*).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. W badaniach *in vitro* dotyczących interakcji wykazano, że na żywotność komórek i czynność immunomodulacyjną produktu leczniczego Alofisel nie ma wpływu obecność terapeutycznie istotnych stężeń leków stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (infliksymabu, metotreksatu i azatiopryny).

Nie zaleca się wstrzykiwania substancji innej niż chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenu wodoru, błękitu metylowego, roztworów jodyny lub roztworów hipertonicznej glukozy) (*patrz punkt 4.2 i punkt 4.4*) oraz stosowania znieczulenia miejscowego z powodu nieznanego jego wpływu na wstrzykiwane komórki (*patrz punkt 4.4*).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania darwadstrocelu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie są dostępne (*patrz punkt 5.3*).

Nie zaleca się stosowania darwadstrocelu w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Jako środek ostrożności darwadstrocelu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Dane nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Darwadstrocel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi, wynikającymi z leczenia działaniami niepożądanymi były: ropień okołoodbytniczy (Alofisel: 19,4% pacjentów; grupa kontrolna: 13,7% pacjentów), ból odbytu (Alofisel: 14,6% pacjentów; grupa kontrolna: 11,8% pacjentów) oraz przetoka okołoodbytnicza (Alofisel: 10,7% pacjentów; grupa kontrolna: 7,8% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Ropień okołoodbytniczy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból okolicy odbytu*
	Często	Przetoka okołoodbytnicza
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból związany z zabiegiem*

*Reakcje związane z przygotowaniem przetoki w celu zastosowania leczenia występujące do 7 dni po oczyszczeniu przetoki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ropień okołoodbytniczy

Do 52. tygodnia w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 20 (19,4%) i 14 (13,7%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 21 i 19 działań niepożądanych w postaci rozwoju ropnia okołoodbytniczego, z których 4 i 5 zdarzeń niepożądanych w odpowiednich grupach (u 3,9% pacjentów w obu grupach) miało nasilenie ciężkie. Do tygodnia 104. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 15 (14,6%) i 8 (7,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 15 i 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci rozwoju ropnia okołoodbytniczego.

Ból okolicy odbytu

Do tygodnia 52. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 15 (14,6%) i 12 (11,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 20 i 17 zdarzeń niepożądanych w postaci bólu odbytu. Do tygodnia 104. żadne z tych zdarzeń nie było ciężkie. Zdarzenie w postaci bólu odbytu o ciężkim nasileniu nie wystąpiło u żadnego pacjenta z grupy, w której stosowano produkt Alofisel, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 takie zdarzenia u 3,9% pacjentów.

Przetoka okołoodbytnicza

Do tygodnia 52. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 11 (10,7%) i 8 (7,8%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 12 i 8 zdarzeń niepożądanych

w postaci przetoki okołodbytniczej. Żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia ciężkiego. Do tygodnia 104. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 5 (4,9%) i 1 (< 1,0%) pacjenta wystąpiło odpowiednio 5 ciężkich zdarzeń niepożądanych i 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci przetoki okołodbytniczej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX08.

Mechanizm działania

Darwadstrocel zawiera namnożone komórki macierzyste pobrane z tkanki tłuszczowej (eASC) wykazujące działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne w miejscach ze stanem zapalnym. Przetoki okołodbytnicze zazwyczaj występują jako zmiany o charakterze szczelin penetrujące do światła jelita i okołodbytniczej powierzchni skóry; cechują się obecnością miejscowego stanu zapalnego zaostrzonego wskutek zakażenia bakteryjnego i zanieczyszczenia stolcem. W okolicy objętej stanem zapalnym dochodzi do nacieku pobudzonych limfocytów i miejscowego uwolnienia cytokin zapalnych.

Cytokiny zapalne (zwłaszcza IFN- γ) uwalniane przez pobudzone komórki układu odpornościowego (tj. limfocyty), pobudzają eASC. Po pobudzeniu eASC zaburzają proliferację aktywowanych limfocytów i redukują uwalnianie cytokin prozapalnych. Działanie immunoregulacyjne zmniejsza stan zapalny, dzięki czemu tkanki wokół kanału przetoki mogą się goić.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu ADMIRE-CD u 63/103 pacjentów leczonych eASC oceniano obecność przeciwciał swoistych dla dawcy (DSA, donor-specific antibodies) na początku badania i w 12. tygodniu. W 12. tygodniu u 23/63 (36%) pacjentów wykazano wytwarzanie przeciwciał przeciw dawcy w tygodniu 12. U 7/23 (30%) pacjentów z grupy, w której obserwowano wytwarzanie DSA w tygodniu 12, DSA zanikły do tygodnia 52. W okresie pomiędzy tygodniem 12. a 52. nie obserwowano tworzenia się DSA *de novo*. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem DSA a skutecznością i bezpieczeństwem do 52. tygodnia w badanej grupie.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Alofisel oceniono w badaniu ADMIRE-CD. Było to wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Alofisel w leczeniu złożonych przetok okołodbytniczych

u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Randomizacją objęto łącznie 212 pacjentów, a 205 pacjentom miejscowo wstrzyknięto produkt Alofisel w dawce 120 milionów komórek lub placebo, w stosunku 1:1. Pacjenci mieli drenowane, złożone przetoki okołodbytnicze i wykazywać niedostateczną odpowiedź na stosowanie co najmniej jednego z następujących leków: antybiotyk, lek immunosupresyjny lub inhibitor TNF. Podczas badania dozwolone było jednoczesne stosowanie w stałej dawce leków immunosupresyjnych (18% pacjentów), inhibitorów TNF (33%) lub obu tych leków (28%).

Głównym punktem końcowym była remisja w tygodniu 24. po zastosowaniu badanego leku, zdefiniowana jako kliniczne zamknięcie wszystkich leczonych przetok (brak wycieku pomimo łagodnego ucisku palcem) oraz brak zbiorników (> 2 cm) potwierdzony w zaślepionej centralnej ocenie z zastosowaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging, MRI). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako: remisję kliniczną (zamknięcie kliniczne wszystkich przetok) oraz odpowiedź na leczenie (zamknięcie kliniczne co najmniej 50% przetok) w tygodniu 24. Oprócz tego prowadzono obserwację kontrolną do tygodnia 52.

	Grupa produktu Alofisel (Alofisel + leczenie standardowe*) n = 103	Grupa kontrolna (placebo + leczenie standardowe*) n = 102	Wartość p
Łączna remisja w tygodniu 24. (odsetek pacjentów)	52	35	0,019
Łączna remisja w tygodniu 52. (odsetek pacjentów)	56	38	0,009

* Obejmujące drenaż ropnia, założenie/usunięcie setonu, łyżeczowanie, założenie szwów na otwory wewnętrzne oraz leczenie farmakologiczne.

Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 24. wyniósł 55% w grupie stosowania produktu Alofisel oraz 42% w grupie kontrolnej (p = 0,052) przy odsetkach odpowiedzi odpowiednio 69% i 55% (p = 0,039).

Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 52. wyniósł 59% w grupie stosowania produktu Alofisel oraz 41% w grupie kontrolnej (p = 0,012), a odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 66% i 55% (p = 0,114). W ograniczonej grupie pacjentów obserwowanych do tygodnia 104. remisję kliniczną w tygodniu 104. obserwowano u 56% pacjentów w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz 40% pacjentów z grupy kontrolnej.

W grupie, w której stosowano produkt Alofisel odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołodbytniczej do tygodnia 52. wyniósł 2,9% (3/103), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołodbytniczej do tygodnia 52. wyniósł 9,7% (10/103).

W grupie kontrolnej pacjentów odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołodbytniczej do tygodnia 52. wyniósł 4,9% (5/102), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołodbytniczej do tygodnia 52. wyniósł 2,9% (3/102).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alofisel w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przetoki okołodbytniczej (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt jest przeznaczony do miejscowego wstrzykiwania.

Z uwagi na charakter i przeznaczenie kliniczne darwadstrocelu konwencjonalne badania farmakokinetyczne (oceniające wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację) nie znajdują zastosowania.

Przeprowadzono badania dotyczące dystrybucji biologicznej w modelach przedklinicznych mających na celu ocenę trwałości eASC w miejscu wstrzyknięcia oraz ich potencjalnej migracji do innych tkanek lub narządów. Po wstrzyknięciu szczurom pozbawionym grasicy ludzkich eASC w okolicy okołodbytniczej i do odbytu komórki były obecne w odbytnicy i jelicie czczym w miejscu wstrzyknięcia przez co najmniej 14 dni i były niewykrywalne po 3 miesiącach. Komórki eASC nie były obecne w żadnej z badanych tkanek po 3 lub 6 miesiącach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ne przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu darwadstrocelu na rozrodczość i rozwój, ponieważ w badaniach przedklinicznych oceniających dystrybucję biologiczną nie wykazano migracji eASC do narządów rozrodczych po podaniu eASC różnymi drogami.

Podczas oceny wpływu ekspansji *ex vivo* na genetyczną stabilność komórek *in vitro* nie wykazano potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Medium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) zawierające aminokwasy, witaminy, sole i węglowodany.

Albumina ludzka.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

72 godziny

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C.

Przechowywać produkt w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w pojemniku transportowym przez cały czas do momentu zastosowania w celu utrzymania wymaganej temperatury.

Pojemnik należy chronić przed działaniem źródeł ciepła i bezpośredniego światła i nie należy go przechowywać w lodówce ani zamrażać.

Nie nasświetlać lub nie sterylizować w inny sposób.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Produkt Alofisel jest dostarczany jako jedna dawka lecznicza w 4 fiolkach ze szkła typu I. Każda fiołka zawiera 6 ml zawiesiny eASC i jest zamknięta gumowym korkiem i kapslem typu flip-off. Fiolki umieszczone są w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu Alofisel nie wolno filtrować lub podawać za pomocą igły cieńszej niż 22 G (*patrz punkt 4.4*).

Bezpośrednio przed użyciem, produkt Alofisel należy wymieszać w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiolki do momentu powstania jednorodnej zawiesiny, unikając tworzenia się pęcherzyków. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących użycia produktu Alofisel patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1261/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06 listopada 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.