

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

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

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička obsahuje 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 expirace: datum podání přípravku Alofisel je třeba znovu zkontrolovat; injekční lahvičky je třeba vyjmout z vnějšího obalu.

- b) Resuspendujte buňky jemným poklepáváním na dno injekční lahvičky, dokud se nevytvoří homogenní 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 konečником 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 zbývajících dvou injekčních lahviček rovnoměrně mezi související trakty.

Aplikace podél stěn píštělových traktů mají být provedeny až po předchozím seznámení se s anatomii a topologií píštělových traktů během charakterizace 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 kojene 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Anální píštěl

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 anální píštěle 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 anální píštěli.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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.

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

Zánětlivé cytokiny, zejména IFN- 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 %) pozitivních na anti-donorové protilátky. Sedm z 23 pacientů (30 %) s donor specifickými protilátkami (DSA) ve 12. týdnu bylo v týdnu 52 DSA negativních. Mezi týdnem 12 a týdnem 52 nebyly detekovány *de novo* DSA. V této testované podskupině nebyla až do týdne 52 prokázána žádná souvislost mezi DSA a bezpečností nebo účinností.

Klinická účinnost

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

Randomizováno bylo celkem 212 pacientů. Lokální injekci darvadstrocelu 120×10^6 buněk, nebo placebo 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 uchování

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.

Neozářujte 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 krabici.

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

09/2023

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