ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alofisel 5×10^6 komórek/ml dyspersja do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Alofisel (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 30×10^6 komórek (eASC) w 6 ml dyspersji, co odpowiada stężeniu 5×10^6 komórek/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alofisel jest wskazany w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych 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.

<u>Dawkowanie</u>

Jedną dawkę darwadstrocelu stanowi 120×10^6 komórek dostarczanych w 4 fiolkach. Każda fiolka zawiera 30×10^6 komórek w 6 ml dyspersji. 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 120×10^6 komórek możliwe jest leczenie maksymalnie trzech przetok z otworami zewnętrznymi w okolicy okołoodbytniczej.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Dane dotyczące stosowania darwadstrocelu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne. Jednak, biorąc pod uwagę charakter darwadstrocelu zawierającego komórki oraz jego miejscowy sposób podawania, nie oczekuje się, aby profil korzyści do ryzyka darwadstrocelu u osób z zaburzeniami czynności nerek był inny niż u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności 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

Podanie około zmiany chorobowej.

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 łyżeczkowania 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) Usunięcie setonów, 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 jakiejkolwiek innej substancji do kanałów przetoki, takiej jak nadtlenek wodoru, błękit metylenowy, roztwory jodyny 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 łyżeczkowania 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; fiolki należy wyjąć z opakowania zewnętrznego.
   b) Wymieszać zawartość fiolki w celu przywrócenia zawiesiny komórek, delikatnie uderzając w dno fiolki do momentu powstania jednorodnej dyspersji, unikając tworzenia się pęcherzyków. Każdą fiolkę należy zużyć bezpośrednio po wytworzeniu zawiesiny, aby uniknąć ponownego opadnięcia komórek.
   c) Zdjąć kapsel z fiolki, delikatnie odwrócić ją do góry dnem i delikatnie pobrać całą zawartość fiolki przy użyciu strzykawki z tradycyjną igłą o średnicy nie mniejszej niż 22 G (patrz punkt 4.4.).
   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 fiolki w przypadku wszystkich kolejnych fiolek powtarzać kroki (b), (c) i (d).
2. Wstrzyknięcie
   Należy użyć dwóch fiolek do zastosowania w okolicę otworów wewnętrznych a pozostałe dwie fiolki 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 fiolek (jednej po drugiej) w małych porcjach do tkanki otaczającej pojedynczy otwór wewnętrzny;
   - w przypadku dwóch otworów wewnętrznych przetoki wstrzyknąć zawartość pierwszej z dwóch fiolek w małych porcjach do tkanki otaczającej pierwszy otwór wewnętrzny, a następnie wstrzyknąć zawartość drugiej fiolki 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 fiolek pod powierzchnię tkanki wzdłuż kanału przetoki podając małe porcje dyspersji komórek;
   - w przypadku dwóch lub trzech otworów zewnętrznych wstrzyknąć zawartość pozostałych dwóch fiolek w równych częściach do występujących kanałów.
   Zabieg wstrzyknięcia wzdłuż ścian kanałów przetoki należy wykonać na podstawie poznanej uprzednio podczas opisywania przetoki 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 substancję czynną, surowicę wołową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Ten produkt podlega wymaganiom dotyczącym identyfikowalności produktów leczniczych zawierających komórki. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwa produktu, numer serii i nazwisko pacjenta leczonego produktem muszą być przechowywane przez 30 lat od upłynięcia terminu ważności produktu.

Informacje ogólne

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 roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenku 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.

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.

Przenoszenie czynnika zakaźnego

Ponieważ produkt leczniczy Alofisel zawiera żywe komórki macierzyste, nie może być poddawany sterylizacji, dlatego istnieje ryzyko przenoszenia czynników zakaźnych. Jednakże ryzyko jest uważane za niskie i kontrolowane w procesie wytwarzania. Fachowy personel medyczny, który podaje darwadstrocel, musi obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z przygotowaniem przetok

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

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Alofisel nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

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 roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) (np. nadtlenku 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

Nie wiadomo, czy darwadstrocel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Alofisel biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego były ropień okołoodbytniczy, ból odbytu i przetoka odbytu z najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi obejmującymi ropień okołoodbytniczy i przetokę odbytu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie doświadczeń z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano na podstawie doświadczeń z badań klinicznych w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz nieznana (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 odbytu*, †
	Często	Przetoka okołoodbytnicza*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból związany z zabiegiem†

*Obserwowane również po wprowadzeniu do obrotu.

†Reakcje związane z przygotowaniem przetoki w celu zastosowania leczenia występujące do 7 dni po przygotowaniu przetoki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zostały odnotowane podczas wieloośrodkowego, kluczowego badania klinicznego ADMIRE-CD.

Ropień okołoodbytniczy
Do tygodnia 52. 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 ropni okołoodbytniczych, z których 4 i 5 ropni okołoodbytniczych w odpowiednich grupach (u 3,9% pacjentów w obu grupach) miało nasilenie ciężkie. Ropień okołoodbytniczy związany z leczeniem zgłaszano u 8 (7,8%) i 9 (8,8%) pacjentów odpowiednio w grupie, w której stosowano Alofisel i w grupie kontrolnej. 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 ropni okołoodbytniczych.

Ból 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. żaden z tych bóli odbytu nie był ciężki. Ból odbytu związany z leczeniem zgłaszano u 5 (4,9%) i u 8 (7,8%) pacjentów odpowiednio w grupie, w której stosowano Alofisel i w grupie kontrolnej. Ból odbytu o ciężkim nasileniu nie wystąpił u żadnego pacjenta z grupy, w której stosowano produkt Alofisel, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 4 takie bóle 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 przetok okołoodbytniczych. Żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia ciężkiego. Przetokę odbytu związaną z leczeniem zgłaszano u 3 (2.9%) i 3 (2.9%) pacjentów odpowiednio w grupie, w której stosowano Alofisel i w grupie kontrolnej. Do tygodnia 104. w grupie, w której stosowano produkt Alofisel oraz w grupie kontrolnej u odpowiednio 5 (4,9%) i 1 (< 1,0%) pacjentów wystąpiło odpowiednio 5 ciężkich i 1 ciężka przetoka okołoodbytnicza.

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

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Alofisel.

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 okołoodbytnicze zazwyczaj występują jako zmiany o charakterze szczelin penetrujące do światła jelita i okołoodbytniczej 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. 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 wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Alofisel w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych 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 darwadstrocel w dawce 120×10^6 komórek lub placebo, w stosunku 1:1. Pacjenci mieli drenowane, złożone przetoki okołoodbytnicze i wykazali niedostateczną odpowiedź na stosowanie co najmniej jednego z następujących leków: antybiotyk, lek immunosuperesyjny 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, łyżeczkowanie, założenie szwów na otwory wewnętrzne oraz leczenie farmakologiczne.

Wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 24. wynosił 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. wynosił 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 okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 2,9% (3/103), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 9,7% (10/103).

W grupie kontrolnej pacjentów odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 4,9% (5/102), natomiast odsetek pacjentów, u których po remisji w tygodniu 24. nie doszło do wytworzenia ropnia/przetoki okołoodbytniczej do tygodnia 52. wynosił 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 okołoodbytniczej (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 okołoodbytniczej 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 15ºC do 25ºC.

Przechowywać produkt leczniczy w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem oraz wilgocią i w pojemniku transportowym w celu utrzymania wymaganej temperatury przez cały czas do momentu zastosowania.

Pojemnik należy chronić przed działaniem źródeł ciepła i bezpośredniego światła.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Nie naświetlać lub nie sterylizować w inny sposób.

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

Fiolka ze szkła typu I. Każda fiolka zawiera 6 ml dyspersji eASC i jest zamknięta gumowym korkiem i kapslem typu flip-off. Fiolki umieszczone są w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania: 4 fiolki.
1 dawkę stanowią 4 fiolki po 6 ml (łącznie 24 ml)

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

Przygotowanie przed podaniem

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 dyspersji 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.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu usuwania produktu leczniczego

Niewykorzystany produkt leczniczy i wszelkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Alofisel (odpady stałe i płynne), muszą być traktowane i usuwane jako odpady potencjalnie zakaźne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego.

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
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 stycznia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14 września 2023

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