

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alofisel 5×10^6 cellule/mL sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Alofisel (darvadstrocel) è un preparato di cellule staminali mesenchimali adulte umane allogeniche espanse, estratte da tessuto adiposo (*expanded adipose stem cells*, eASC).

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ciascun flaconcino contiene 30×10^6 cellule (eASC) in una sospensione da 6 mL, corrispondente a una concentrazione di 5×10^6 cellule/mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile)

La sospensione di cellule potrebbe essersi depositata sul fondo del flaconcino, formando un sedimento. Una volta risospeso delicatamente, il prodotto si presenta come una sospensione omogenea di colore bianco-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alofisel è indicato per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Alofisel deve essere somministrato esclusivamente da medici specialisti, esperti nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali Alofisel è indicato.

Posologia

Una singola dose di darvadstrocel consiste di 120×10^6 cellule fornite in 4 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 30×10^6 cellule in una sospensione da 6 mL. Il contenuto completo dei 4 flaconcini deve essere somministrato per il trattamento fino a due aperture interne e fino a tre aperture esterne. Ciò significa che con una dose di 120×10^6 cellule è possibile trattare fino a tre tratti fistolosi che si aprono nell'area perianale.

L'efficacia o la sicurezza della somministrazione ripetuta di Alofisel non sono state stabilite.

Popolazioni speciali

Anziani

I dati sull'uso di darvadstrocel nella popolazione anziana sono limitati, tuttavia, data la natura cellulare di darvadstrocel e la sua via di somministrazione locale, non si prevede che il profilo beneficio-rischio di darvadstrocel nei pazienti anziani differisca da quello osservato nei pazienti non anziani. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Compromissione epatica

I dati sull'uso di darvadstrocel in pazienti con compromissione epatica non sono disponibili. Tuttavia, data la natura cellulare di darvadstrocel e la sua via di somministrazione locale non si prevede che il profilo beneficio-rischio di darvadstrocel nei pazienti con compromissione epatica differisca da quello osservato nei pazienti che non presentano compromissione epatica. Non è pertanto richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Compromissione renale

I dati sull'uso di darvadstrocel in pazienti con compromissione renale non sono disponibili. Tuttavia, data la natura cellulare di darvadstrocel e la sua via di somministrazione locale non si prevede che il profilo beneficio-rischio di darvadstrocel nei pazienti con compromissione renale differisca da quello osservato nei pazienti che non presentano compromissione renale. Non è pertanto richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di darvadstrocel nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per iniezione nel tessuto del tratto fistoloso in ambiente chirurgico sotto anestesia (generale o regionale (vedere paragrafo 4.4)), come descritto di seguito.

In linea con gli standard per la gestione delle fistole perianali complesse, si richiede la caratterizzazione delle fistole del paziente prima del trattamento. Almeno 2 o 3 settimane prima del giorno di somministrazione, si raccomanda di effettuare una chirurgia preparatoria, includendo esplorazione (sotto anestesia) dell'anatomia della fistola (numero di fistole esistenti e di aperture), topografia (estensione e relazione con gli sfinteri e altri muscoli pelvici), potenziali complicanze associate (come gli ascessi) e se la malattia mucosale locale sia lieve o inattiva. Si raccomanda un vigoroso curettage di tutti i tratti della fistola, con speciale enfasi nell'area di apertura interna, utilizzando una curette metallica. In caso di ascesso, sono necessari l'incisione e il drenaggio e, se opportuno, devono essere posizionati i setoni secondo le procedure chirurgiche di routine. Prima di programmare la somministrazione di Alofisel, il chirurgo deve assicurarsi che non siano presenti ascessi.

Immediatamente prima della somministrazione di Alofisel, i tratti della fistola devono essere condizionati come segue:

- a) Se sono stati posizionati dei setoni, devono essere rimossi.
- b) Identificare la posizione delle aperture interne. Per farlo, si raccomanda l'iniezione di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) attraverso le aperture esterne fino a quando non fuoriesce dalle aperture interne. L'iniezione di qualsiasi altra sostanza attraverso i tratti della fistola, come perossido di idrogeno, blu di metilene, soluzioni di iodio o soluzioni ipertoniche di glucosio non è consentita, poiché questi agenti compromettono la vitalità delle cellule da iniettare (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).
- c) Eseguire un curettage vigoroso di tutti i tratti della fistola, con particolare attenzione nelle aree interne delle aperture, utilizzando una curette metallica.
- d) Suturare le aperture interne in modo da chiuderle.

Dopo il condizionamento dei tratti della fistola, Alofisel deve essere somministrato secondo i due step seguenti:

1. Preparazione

- a) Data e ora di validità di Alofisel devono essere riconfermate; i flaconcini devono essere quindi rimossi dal confezionamento secondario.
- b) Risospendere le cellule picchiando leggermente sul fondo dei flaconcini fino a ottenere una sospensione omogenea, evitando la formazione di bolle. Ciascun flaconcino deve essere utilizzato immediatamente dopo la risospensione, per impedire una nuova sedimentazione delle cellule.
- c) Rimuovere il cappuccio dal flaconcino, capovolgerlo delicatamente e aspirare delicatamente l'intero contenuto utilizzando una siringa con un ago convenzionale non più sottile di 22G (vedere paragrafo 4.4).
- d) Sostituire l'ago con un ago più lungo, anch'esso non più sottile di 22G, per raggiungere i siti di iniezione previsti. Ad esempio è necessario un ago per anestesia spinale di circa 90 mm di lunghezza.
- e) Ripetere i passaggi (b), (c) e (d) per ciascun flaconcino dopo aver iniettato le cellule del flaconcino precedente.

2. Iniezione

Due dei flaconcini devono essere usati per le aperture interne e i restanti due per iniezione lungo le pareti dei tratti della fistola (attraverso le aperture esterne). Dopo aver inserito la punta dell'ago in ciascun sito di iniezione previsto, eseguire una leggera aspirazione per evitare la somministrazione intravascolare.

- a) Iniezione attorno alle aperture interne dei tratti della fistola: inserire l'ago attraverso l'ano e procedere come segue:
 - Se è presente una singola apertura interna, iniettare il contenuto di ciascuno dei due flaconcini (uno dopo l'altro) creando piccoli depositi nel tessuto che circonda la singola apertura interna.
 - Se sono presenti due aperture interne, iniettare il contenuto del primo dei due flaconcini creando piccoli depositi nel tessuto attorno a una delle aperture interne. Successivamente, iniettare il contenuto del secondo flaconcino creando piccoli depositi nel tessuto attorno alla seconda apertura interna.
- b) Iniezione lungo le pareti della fistola: inserire l'ago attraverso le aperture esterne e, dall'interno del lume della fistola:
 - Se è presente una singola apertura esterna, iniettare separatamente il contenuto di ciascuno dei restanti due flaconcini superficialmente nelle pareti tissutali per tutta la lunghezza dei tratti della fistola, creando piccoli depositi di sospensione cellulare.
 - Se sono presenti due o tre aperture esterne, iniettare il contenuto dei due flaconcini rimanenti equamente tra i tratti associati.

La procedura per l'iniezione lungo le pareti dei tratti della fistola deve essere eseguita sulla base di una precedente conoscenza dell'anatomia e della topologia dei tratti della fistola, come determinato durante la caratterizzazione della fistola. Assicurarsi che le cellule non vengano iniettate nel lume dei tratti della fistola, per evitare perdite di cellule.

Massaggiare delicatamente l'area intorno alle aperture esterne per 20-30 secondi e coprire le aperture esterne con un bendaggio sterile.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a siero bovino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità relativi ai medicinali per terapia cellulare. Per garantire la tracciabilità il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Considerazioni generali

Alofisel può contenere tracce di gentamicina o di benzilpenicillina e streptomina. Ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione nei pazienti con nota ipersensibilità a queste classi di antibiotici. L'anestesia locale non è raccomandata, a causa dell'effetto non noto degli anestetici locali sulle cellule iniettate (vedere paragrafo 4.2).

Non è consentita l'iniezione di altre sostanze diverse dalla soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) (ad es. perossido di idrogeno, blu di metilene, soluzioni di iodio o soluzioni ipertoniche di glucosio) (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.5) nei tratti della fistola prima, durante o dopo l'iniezione di Alofisel, poiché queste potrebbero compromettere la vitalità delle cellule e, quindi, influire sull'efficacia del trattamento.

Alofisel non deve essere somministrato con un ago più sottile di 22G. Gli aghi di calibro più sottile possono causare la rottura delle cellule durante l'iniezione e possono compromettere la vitalità cellulare e, di conseguenza, influire sull'efficacia del trattamento.

Trasmissione di un agente infettivo

Poiché Alofisel è una terapia con cellule staminali viventi, non può essere sterilizzato ed esiste il rischio di trasmissione di agenti infettivi, sebbene tale rischio sia considerato basso e controllato durante il processo di produzione. Gli operatori sanitari che somministrano darvadstrocel devono pertanto monitorare i pazienti per segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e, se necessario, adottare terapie adeguate.

Reazioni al condizionamento

Il condizionamento delle fistole è stato associato a proctalgia e dolore procedurale (vedere paragrafo 4.8).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Alofisel non devono essere donatori di sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*.

Studi di interazione *in vitro* hanno dimostrato che la vitalità cellulare e la funzione immunomodulatoria di Alofisel non sono influenzate dalla presenza di concentrazioni clinicamente rilevanti di terapie convenzionali per la malattia di Crohn (infliximab, metotrexato e azatioprina).

L'iniezione di altre sostanze diverse dalla soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) (ad es. perossido di idrogeno, blu di metilene, soluzioni di iodio o soluzioni ipertoniche di glucosio) (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4) attraverso i tratti della fistola e l'uso dell'anestesia locale non sono raccomandati, a causa dell'effetto non noto sulle cellule iniettate (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di darvadstrocel nelle donne in gravidanza.

Non sono disponibili studi sugli animali in merito alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Darvadstrocel non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se darvadstrocel sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti allattati al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Alofisel tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Darvadstrocel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più comuni occorsi a seguito del trattamento sono stati ascesso anale (Alofisel: 19,4% dei pazienti, gruppo di controllo: 13,7% dei pazienti), proctalgia (Alofisel: 14,6% dei pazienti, gruppo di controllo: 11,8% dei pazienti) e fistola anale (Alofisel: 10,7% dei pazienti, gruppo di controllo: 7,8% dei pazienti).

Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sullo studio clinico e l'esperienza post-marketing è suddivisa in base alla classificazione per sistemi e organi. La frequenza delle reazioni avverse è stata definita adottando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Ascesso anale
Patologie gastrointestinali	Comune	Proctalgia*
	Comune	Fistola anale
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Dolore legato alla procedura*

*Reazioni al condizionamento che si verificano fino a sette giorni dopo la preparazione della fistola per la somministrazione del trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ascesso anale

Fino alla settimana 52, 20 (19,4%) e 14 (13,7%) pazienti hanno sviluppato 21 e 19 ascessi anali nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente, di cui 4 e 5 ascessi anali nei rispettivi gruppi (3,9% dei pazienti in entrambi i gruppi) sono stati di intensità severa. Fino alla settimana 104, 15 (14,6%) e 8 (7,8%) pazienti hanno sviluppato 15 e 9 ascessi anali gravi nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente.

Proctalgia

Fino alla settimana 52, 15 (14,6%) e 12 (11,8%) pazienti hanno sviluppato 20 e 17 casi di proctalgia nel gruppo in trattamento con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente; nessuno di questi casi di proctalgia è stato grave in nessun gruppo fino alla settimana 104. Nel gruppo trattato con Alofisel, non ci sono stati pazienti con proctalgia di intensità severa, e si sono manifestate 4 proctalgie nel gruppo di controllo (3,9% dei pazienti).

Fistola anale

Fino alla settimana 52, 11 (10,7%) e 8 (7,8%) pazienti hanno sviluppato 12 e 8 fistole anali nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente; nessuna di queste è stata di intensità severa. Fino alla settimana 104, 5 (4,9%) e 1 (< 1,0%) pazienti hanno sviluppato 5 e 1 fistole anali gravi nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio di Alofisel.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX08.

Meccanismo d'azione

Darvadstrocel contiene cellule staminali espanse estratte da tessuto adiposo (eASC), che presentano effetti immunomodulatori e antinfiammatori nei siti di infiammazione.

Le fistole anali si presentano tipicamente come fissurazioni penetranti nel lume intestinale e nella superficie della cute perianale, caratterizzate da un'infiammazione locale esacerbata da infezioni batteriche e contaminazione fecale. Nell'area infiammata, vi è infiltrazione di linfociti attivati e rilascio locale di citochine infiammatorie.

Le citochine infiammatorie, in particolare l'IFN- γ rilasciato dalle cellule immunitarie attivate (per esempio linfociti), attivano le eASC. Una volta attivate, le eASC compromettono la proliferazione dei linfociti attivati e riducono il rilascio di citochine proinfiammatorie. Questa attività immunoregolatoria riduce l'infiammazione, consentendo ai tessuti attorno al tratto della fistola di guarire.

Effetti farmacodinamici

Nello studio ADMIRE-CD, in 63/103 pazienti trattati con eASC sono state condotte analisi per la presenza di anticorpi donatore-specifici (DSA) al baseline e alla settimana 12. Alla settimana 12, 23/63 pazienti (36%) hanno mostrato la produzione di anticorpi-antidonatore. Dei pazienti con DSA alla settimana 12, 7/23 pazienti (30%), non presentavano DSA alla settimana 52. La mancanza di generazione *de novo* di DSA è stata osservata tra la settimana 12 e la settimana 52. Non è stata osservata alcuna associazione tra i risultati del dosaggio del DSA e sicurezza o efficacia alla settimana 52 nella sottopopolazione studiata.

Efficacia clinica

L'efficacia di Alofisel è stata valutata nello studio ADMIRE-CD. È stata una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllata con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Alofisel per il trattamento di fistole perianali complesse in pazienti con malattia di Crohn.

In totale, sono stati randomizzati 212 pazienti e 205 pazienti hanno ricevuto un'iniezione locale di darvadstrocel 120×10^6 cellule o placebo con disegno 1:1. I pazienti erano affetti da fistole perianali complesse drenanti e risposta inadeguata ad almeno uno dei seguenti trattamenti: antibiotici, immunosoppressori o anti-TNF. Durante lo studio, è stato consentito l'uso concomitante di dosi stabili di immunosoppressori (18% dei pazienti) o anti-TNF (33%) o entrambi (28%).

L'endpoint primario era la remissione combinata alla settimana 24 dopo il trattamento, definita come chiusura clinica di tutte le fistole trattate (assenza di drenaggio nonostante una delicata compressione effettuata con le dita) e assenza di raccolta (> 2 cm) confermata dalla risonanza magnetica centralizzata e in cieco. Gli endpoint secondari chiave sono stati definiti come remissione clinica (chiusura clinica di tutte le fistole trattate) e risposta (chiusura clinica di almeno il 50% di tutte le fistole trattate) alla settimana 24. Inoltre, è stato condotto un follow-up a lungo termine fino alla settimana 52.

	Gruppo trattato con Alofisel (Alofisel+trattamento standard *) N = 103	Gruppo di controllo (Placebo+trattamento standard *) N = 102	Valore p
Remissione combinata alla settimana 24 (% pazienti)	52	35	0,019
Remissione combinata alla settimana 52 (% pazienti)	56	38	0,009

* Inclusi drenaggio di ascessi, posizionamento/rimozione di setoni, curettage, sutura di aperture interne e trattamenti medici

I risultati dei principali endpoint secondari mostrano che la percentuale di pazienti con remissione clinica alla settimana 24 è stata del 55% nel gruppo trattato con Alofisel e del 42% nel gruppo di controllo ($p = 0,052$) e i valori corrispondenti per la risposta sono stati del 69% e del 55% ($p = 0,039$).

La percentuale di pazienti con remissione clinica alla settimana 52 è stata del 59% nel gruppo trattato con Alofisel e del 41% nel gruppo di controllo ($p = 0,012$) e i valori corrispondenti per la risposta sono stati del 66% e del 55% ($p = 0,114$). In un numero limitato di pazienti seguiti fino alla settimana 104, la remissione clinica alla settimana 104 è stata del 56% nel gruppo trattato con Alofisel e del 40% nel gruppo di controllo.

Nel gruppo trattato con Alofisel, il numero di pazienti che ha ottenuto la remissione combinata alla settimana 24 e successivamente ha sviluppato ascesso anale/fistola anale entro la settimana 52 è stato del 2,9% (3/103), mentre il numero di pazienti che non ha ottenuto la remissione combinata alla settimana 24 che ha successivamente sviluppato ascesso/fistola anale entro la settimana 52 è stato del 9,7% (10/103).

Nel gruppo di controllo, il numero di pazienti che ha ottenuto la remissione combinata alla settimana 24 e successivamente ha sviluppato ascesso anale/fistola anale entro la settimana 52 è stato del 4,9% (5/102), mentre il numero di pazienti che non ha ottenuto la remissione combinata alla settimana 24 che ha successivamente sviluppato ascesso/fistola anale entro la settimana 52 è stato del 2,9% (3/102).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Alofisel nel trattamento della fistola anale in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La natura e l'uso clinico previsto di darvadstrocel sono tali che gli studi convenzionali di farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) non sono applicabili.

Sono stati condotti studi di biodistribuzione in modelli preclinici con l'obiettivo di valutare la persistenza delle eASC presso il sito di iniezione e la loro potenziale migrazione in altri tessuti o sistemi di organi. A seguito dell'iniezione perianale e intrarettale di eASC umano in ratti atimici, le cellule erano presenti nel retto e nel digiuno nel sito di iniezione per almeno 14 giorni e non erano rilevabili dopo 3 mesi. Le eASC non erano presenti in nessuno dei tessuti analizzati dopo 3 mesi o 6 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicità a dosi ripetute.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo su darvadstrocel, perché gli studi preclinici di biodistribuzione non hanno indicato migrazione e integrazione di eASC in organi riproduttivi in seguito alla somministrazione di eASC attraverso diverse vie.

L'effetto dell'espansione *ex vivo* sulla stabilità genetica delle cellule è stato valutato *in vitro* senza alcuna indicazione di potenziale carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mezzo di coltura di Dulbecco modificato (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, DMEM) (contenente aminoacidi, vitamine, sali e carboidrati).

Albumina umana.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

72 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare tra 15 °C e 25 °C.

Tenere il medicinale all'interno della confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità e sempre all'interno del contenitore di spedizione fino alla somministrazione, per mantenere la temperatura richiesta.

Conservare il contenitore lontano da fonti di calore e fonti di luce diretta.

Non refrigerare o congelare.

Non irradiare o sterilizzare altrimenti.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Flaconcino di vetro di tipo I. Ogni flaconcino contiene 6 mL di sospensione di eASC ed è chiuso con un tappo di gomma e sigillo flip-off. I flaconcini sono posti all'interno di una scatola di cartone.

Confezione: 4 flaconcini.

1 dose consiste di 4 flaconcini da 6 mL (in totale 24 mL).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione prima della somministrazione

Alofisel non deve essere filtrato o somministrato usando un ago più sottile di 22G (vedere paragrafo 4.4).

Alofisel deve essere ri-sospeso immediatamente prima dell'uso, picchiettando leggermente sul fondo del flaconcino fino ad ottenere una sospensione omogenea, evitando la formazione di bolle.

Per ulteriori informazioni sull'uso di Alofisel, vedere paragrafo 4.2.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati in contatto con Alofisel (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiali di derivazione umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1261/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2018

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di lanciare Alofisel in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione ed eventuali altri aspetti del programma, con l'Autorità Nazionale Competente. Lo scopo del programma educativo è fornire informazioni sulla corretta somministrazione del prodotto, al fine di ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici e accrescere la consapevolezza in merito alla potenziale trasmissione di agenti infettivi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che, in ciascuno Stato Membro in cui Alofisel viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari che prevedono di gestire e somministrare Alofisel abbiano accesso al pacchetto educativo per gli operatori sanitari.

- **Il Materiale educativo per gli operatori sanitari** deve contenere:
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - Guida rivolta ai farmacisti, con le istruzioni sulla corretta ricezione e conservazione di Alofisel.
 - Guida sotto forma di video per chirurghi e altri operatori sanitari coinvolti nella preparazione e nella somministrazione di Alofisel.
 - Guida rivolta a chirurghi e altri operatori sanitari che descrive la modalità di somministrazione.
 - Guida rivolta agli operatori sanitari, che fornisce informazioni sul potenziale rischio microbico e consigli sulle misure da seguire in caso di identificazione di una coltura positiva.
- Tali guide devono contenere i seguenti elementi chiave:
 - Informazioni pertinenti sul rischio di errori terapeutici e sulla possibilità di trasmissione di agenti infettivi e dettagli su come ridurli al minimo, comprese le istruzioni per la ricezione, la conservazione e la somministrazione (ossia, condizionamento della fistola, preparazione e iniezione).
 - Istruzioni sulla gestione degli errori terapeutici e la trasmissione di agenti infettivi.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di monitorare l'efficacia di Alofisel, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di Fase III, Cx601-0303, che indagherà sulla dose singola di Cx601 per il trattamento di fistole perianali complesse in pazienti con malattia di Crohn.	Relazione finale all'Agenzia Europea per i medicinali: 1Q/2Q 2024