

▼ 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 milioni di cellule/mL sospensione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrizione generale

Darvadstrocel è un preparato di cellule staminali mesenchimali adulte umane allogeniche espanse, estratte da tessuto adiposo (allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, eASC).

### 2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione 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 Alofisel consiste di 120 milioni di cellule fornite in 4 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 30 milioni di 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 milioni di 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 o renale

I dati sull'uso di darvadstrocel in pazienti con compromissione

epatica o 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 epatica o renale differisca da quello osservato nei pazienti che non presentano compromissione epatica o renale. Non è pertanto richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica.

##### 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 lungo il 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:*

- Se sono stati posizionati dei setoni, devono essere rimossi
- 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).
- Eeguire un curettage vigoroso di tutti i tratti della fistola, con particolare attenzione nelle aree interne delle aperture, utilizzando una curette metallica.
- 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

- Data e ora di validità di Alofisel devono essere riconfermate; i flaconcini devono essere quindi rimossi dal confezionamento secondario.

- b) Risospendere le cellule picchiettando 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 delle fistole: 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 delle fistole:
- 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 delle fistole. 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 prodotto, a siero bovino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

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 dal 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 è indicato solo per iniezione nel tessuto del tratto fistoloso, come descritto al paragrafo 4.2. 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.

Poiché Alofisel è una terapia con cellule staminali viventi, non può essere sterilizzato e potrebbe pertanto contenere materiale biologico potenzialmente infetto, sebbene il rischio sia considerato basso e controllato nella produzione. Dopo la somministrazione, i pazienti devono essere sottoposti a follow-up per potenziali segni di infezione.

#### Reazioni al condizionamento

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

### 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 dal 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

Come misura precauzionale, la somministrazione di darvadstrocel non è raccomandata durante l'allattamento al seno.

#### 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 ascenso 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 sull'esperienza negli studi clinici ed è suddiviso 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
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore legato alla procedura*

\*Reazioni al condizionamento che si verificano fino a sette giorni dopo la pulizia 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 eventi avversi di ascesso anale nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente, di cui 4 e 5 eventi avversi 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 eventi avversi seri di ascesso anale 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 eventi avversi di proctalgia nel gruppo in trattamento con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente, nessuno di questi eventi è stato serio in nessun gruppo fino alla settimana 104. Nel gruppo trattato con Alofisel, non si è manifestato alcun evento di proctalgia di intensità severa, e si sono manifestati 4 eventi 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 eventi avversi di fistola anale nel gruppo trattato con Alofisel e nel gruppo di controllo, rispettivamente, nessuno di questi è stato di intensità severa. Fino alla settimana 104, 5 (4,9%) e 1 (<1,0%) pazienti hanno sviluppato 5 e 1 eventi avversi seri di fistola anale 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

## 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- $\gamma$  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 Alofisel 120 milioni di 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**

Il prodotto è destinato all'iniezione a livello locale.

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 prodotto all'interno della confezione esterna e all'interno del contenitore di spedizione in qualsiasi momento fino alla sua somministrazione, per conservare la temperatura richiesta.

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

Alofisel viene fornito come dose singola per trattamento in 4 flaconcini 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.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

6 Novembre 2020

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Classe C, Prezzo: € 132.000,00

