

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alofisel 5×10^6 клетки/ml инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Alofisel (дарвадстроцел) е намножени (експандирани) човешки алогенни мезенхимни възрастни стволови клетки, изолирани от мастна тъкан (expanded adipose stem cells, eASC).

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа суспензия с 30×10^6 клетки (eASC) в 6 ml, съответстваща на концентрация от 5×10^6 клетки/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция)

Суспензията от клетки може да е разположена на дъното на флакона, където формира утайка. След внимателно ресуспендиране, продуктът представлява бяла до жълтеникава хомогенна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Alofisel е показан за лечение на комплексни периаанални фистули при възрастни пациенти с неактивна/слабо активна луменна болест на Крон, когато фистулите показват неадекватен отговор на поне едно конвенционално или биологично лечение. Alofisel трябва да се използва само след подготовка на фистулите (вж. точка 4.2.).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Alofisel трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в диагностиката и лечението на заболявания, при които е показан Alofisel.

Дозировка

Единичната доза дарвадстроцел съдържа 120×10^6 клетки, доставени в 4 флакона. Всеки флакон съдържа 30×10^6 клетки в 6 ml суспензия. Цялото съдържание на 4 флакона трябва да се приложи за лечение на до два вътрешни отвора и до три външни отвора. Това означава, че с доза от 120×10^6 клетки е възможно да се лекуват до три фистулни канала, които се отварят в периааналната зона.

Ефикасността и безопасността на многократно приложение на Alofisel не е установена.

Специални популации

Старческа възраст

Данните за приложението на дарвадстроцел при популация в старческа възраст е ограничен, но като се има пред вид клетъчната природа на дарвадстроцел и локалния път на приложение не се очаква профилът на съотношението „полза/риск“ за дарвадстроцел при пациенти в старческа възраст да се различава от този, който е наблюдаван при останалите пациенти извън тази възрастова група. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Липсват данни за приложението на дарвадстроцел при пациенти с чернодробно увреждане. Но като се има пред вид клетъчната природа на дарвадстроцел и локалния път на приложението му, не се очаква профилът на съотношението „полза/риск“ за дарвадстроцел при пациенти с чернодробно увреждане да се различава от този, който е наблюдаван при останалите пациенти без чернодробно увреждане. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречна недостатъчност

Липсват данни за употребата на дарвадстроцел при пациенти с бъбречно увреждане. Но като се има предвид клетъчното естество на дарвадстроцел и неговият локален път на приложение, не се очаква профилът полза - риск на дарвадстроцел при пациенти с бъбречно увреждане да се различава от наблюденията при пациенти без бъбречно увреждане. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дарвадстроцел при деца и юноши на възраст от 0 до 17 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За инжектиране в тъканта на фистулния канал в хирургически условия под анестезия (обща или местна (вж. точка 4.4) както е описано по-долу.

В съответствие със стандартите за поведение при комплексни перианални фистули, преди лечението е необходимо да се направи характеризирание на фистулите на пациента. Препоръчва се най-малко 2 до 3 седмици преди деня на приложение, да се проведе репаративна хирургия (под анестезия), включваща проучване на анатомията на фистулите (броя на съществуващите фистули и техните отвори), топография (локализация и връзка със сфинктерите и останалите мускули в малкия таз), потенциално свързани усложнения (като абсцеси) и дали локалното засягане на лигавицата е леко или неактивно. Препоръчва се енергичен кюретаж с метална кюрета на всички фистулни ходове, като се обърне особено внимание на зоните на вътрешните отвори. В случай на абсцес се налага да се направи инцизия и дренаж, като при необходимост се поставят сетони, в съответствие с рутинните хирургически процедури. Преди насрочване на приложение на Alofisel, хирургът трябва да се увери, че абсцеси не са налице.

Непосредствено преди приложението на Alofisel, фистулните ходове трябва да бъдат обработени по следния начин:

- а) Ако има сетони, те трябва да бъдат отстранени
- б) Идентифициране и локализация на вътрешните отвори. За тази цел е препоръчително да се инжектира разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през външните отвори, докато изтече през вътрешните отвори. Инжектиране на всякакви други вещества през фистулните ходове, като водороден пероксид, метиленово синьо, йодни разтвори или хипертонични глюкозни разтвори не се разрешава, тъй като тези

средства компрометират жизнеността на клетките, които ще се инжектират (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

- в) Извършва се енергичен кюретаж на фистулните ходове, като се обърне особено внимание на зоните на вътрешните отвори, като се използва метална кюрета.
- г) Зашиване вътрешните отвори, за да бъдат затворени.

След обработването на фистулните ходове, Alofisel трябва да се приложи съгласно следните две стъпки:

1. Подготовка

- а) Срок на годност: трябва да се потвърди датата на срока на годност на Alofisel; чак тогава, флаконите трябва да бъдат извадени от опаковката.
- б) Ресуспендирайте клетките, като леко почукате дъното на флакона докато се получи хомогенна суспензия, като избягвате образуването на мехурчета. Всеки флакон трябва да се използва веднага след ресуспендирането, за да се предотврати повторното утаяване на клетките.
- в) Свалете капачката на флакона, обърнете го внимателно с горната част надолу и внимателно аспирирайте цялото съдържание със спринцовка с обикновена игла, не по-тънка от 22G (вж. точка 4.4)
- г) Сменете иглата с по-дълга, също не по-тънка от 22G, за да достигнете до планираното място за инжектиране. Например, необходима е игла за спинална анестезия с дължина около 90 mm.
- д) Повторете стъпки (б), (в) и (г) за всеки пореден флакон, след като клетките от един флакон вече са инжектирани.

2. Инжекция

Два от флаконите трябва да се използват за вътрешните отвори, а останалите два за инжектиране по стените на фистулта (през външните отвори). След вкарването на върха на иглата в планираното за инжектиране място, леко аспирирайте, за да избегнете вътресъдово приложение.

- а) Инжекция около вътрешните отвори на фистулния канал: вкарайте иглата през ануса и процедирайте по следния начин:
 - Ако има един вътрешен отвор, инжектирайте съдържанието на всеки от двата флакона (един след друг) на малки части/порции в тъканта около единичния вътрешен отвор.
 - Ако има два вътрешни отвора, инжектирайте съдържанието на първия от двата флакона на малки части/порции в тъканта около един вътрешен отвор. След това инжектирайте съдържанието на втория флакон на малки порции в тъканта около втория вътрешен отвор.
- б) Инжекция по стените на фистулните ходове: вкарайте иглата през външните отвори и в лумена на фистулата:
 - Ако има един външен отвор, инжектирайте поотделно съдържанието на всеки от останалите два флакона повърхностно в тъканта на стените по дължината на фистулните ходове, като поставяте по малко от клетъчната суспензия.
 - Ако има два или три външни отвора, инжектирайте съдържанието на останалите два флакона по равно между свързаните ходове.

Процедурата за инжектиране по стените на фистулните ходове трябва да се прави на базата на съществуващи знания за анатомията и топологията на фистулните ходове, определени при характеризирането на фистулата. Уверете се, че клетките не се инжектират в лумена на фистулните ходове, за да избегнете изтичане на клетки.

Зоната около външните отвори леко се масажира в продължение на 20-30 секунди и външните отвори се покриват със стерилна превръзка.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, говежди серум или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследяване на лекарствените продукти на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след изтичане на срока на годност на продукта.

Общо

Alofisel може да съдържа следи от гентамицин, или от бензилпеницилин и стрептомицин. Това следва да се има предвид при пациенти с доказана свръхчувствителност към тези класове антибиотици.

Не се препоръчва местна анестезия поради неизвестния ефект на местните анестетици върху инжектираните клетки (вж. точка 4.2).

Инжектирането на други субстанции, освен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (напр. водороден пероксид, метиленово синьо, йодни разтвори или хипертонични разтвори на глюкоза) (вж. точка 4.2 и точка 4.5) през фистулните ходове не се разрешава преди, по време или след инжектирането на Alofisel, тъй като това може да компрометира жизнеността на клетките и по този начин да повлияе върху ефективността на лечението.

Alofisel не трябва да се прилага през игла по-тънка от 22G. По-тънките игли могат да причинят разкъсване на клетките по време на инжектирането и може да компрометират жизнеността на клетките и по този начин да повлияят върху ефективността на лечението.

Трансмисия на инфекциозен агент

Тъй като Alofisel е терапия с живи стволови клетки, той не може да се стерилизира, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти, въпреки че рискът се счита за нисък и контролиран в производствения процес. Поради това медицинските специалисти, които прилагат дарвадстроцел, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Реакции във връзка с обработването

Обработването на фистулите се свързва с прокталгия и процедурна болка (вж. точка 4.8).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Alofisel, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействията.

In vitro проучванията за взаимодействията показват, че жизнеността на клетките и имуномодулаторната функция на Alofisel не се повлияват от наличието на клинично значими концентрации на конвенционалните терапии, прилагани при болестта на Крон (инфликсимаб, метотрексат и азатиоприн).

Инжектирането на други субстанции, освен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (напр. водороден пероксид, метиленово синьо, йодни разтвори или хипертонични разтвори на глюкоза) (вж.

точка 4.2 и точка 4.4) във фистулните ходове, и прилагането на местна анестезия не се препоръчват поради неизвестния ефект върху инжектираните клетки (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на дарвадстроцел при бременни жени.

Липсват проучвания при животни за репродуктивна токсичност (*вижте точка 5.3*).

Дарвадстроцел не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали дарвадстроцел се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Alofisel, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дарвадстроцел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани събития, появили се при лечение, са анален абсцес (Alofisel: 19,4% от пациентите; контролна група: 13,7% от пациентите), прокталгия (Alofisel: 14,6% от пациентите; контролна група: 11,8% от пациентите) и анална фистула (Alofisel: 10,7% от пациентите; контролна група: 7,8% от пациентите).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следният списък на нежеланите реакции е на база опит при клинични изпитвания и постмаркетинговия опит, представен по системо-органи класове. Честотата на нежеланите реакции се определя като се използва следната условна класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Анален абсцес
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Прокталгия*
	Чести	Анална фистула
Наранявания, отравяния и усложнения възникнали в резултат на процедурите	Чести	Процедурна блока*

*Реакции при обработването, появяващи се до седем дни след подготовката на фистулата за прилагане на лечение.

Описание на избрани нежелани събития

Анален абсцес

До седмица 52, 20 (19,4%) и 14 (13,7%) пациенти развиват 21 и 19 анални абсцеси съответно в групата на Alofisel и контролната група, като от тях 4 и 5 анални абсцеси в съответните групи (3,9% пациенти и в двете групи) са тежки. До седмица 104, 15 (14,6%) и 8 (7,8%) пациенти развиват 15 и 9 сериозни анални абсцеси съответно в групата на Alofisel и контролната група.

Прокталгия

До седмица 52, 15 (14,6%) и 12 (11,8%) пациенти развиват 20 и 17 нежелани събития, проявяващи се като прокталгия съответно в групата на Alofisel и контролната група, като нито една от тази прокталгия не е сериозна в която и да е от групите до седмица 104. Няма пациенти в групата на Alofisel с прокталгия, проявяваща се като тежка, като с такава форма са 3,9% пациенти с 4 прокталгии в контролната група.

Анална фистула

До седмица 52, 11 (10,7%) и 8 (7,8%) пациенти развиват 12 и 8 анални фистули съответно в групата на Alofisel и контролната група, като нито едно от тези събития не е сериозно. До седмица 104, 5 (4,9%) и един (< 1,0%) пациент развиват 5 и 1 сериозни анални фистули съответно в групата на Alofisel и контролната група.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране на Alofisel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, други имunosупресори, АТС код: L04AX08.

Механизъм на действие

Дарвадстроцел съдържа експандирани мастни стволови клетки (eASC), които имат имуномодулаторни и противовъзпалителни ефекти върху местата с възпаление.

Аналните фистули обикновено се представят като фисури, проникващи в чревния лумен и перианалната кожна повърхност, като се характеризират с локално възпаление, обострящо се от

бактериални инфекции и фекално замърсяване. В зоната на възпалението има инфилтриране с активирани лимфоцити и локално освобождаване на възпалителни цитокини.

Възпалителните цитокини, и особено IFN- γ , освобождавани от активирани имунни клетки (т.е., лимфоцити), активират eASC. След като бъдат активирани, eASC нарушават пролиферацията на активираните лимфоцити и намаляват освобождаването на про-възпалителни цитокини. Тази имунорегулаторна дейност потиска възпалението, което може да позволи на тъканта около фистулния канал да заздравее.

Фармакодинамични ефекти

В проучването ADMIRE-CD, 63/103 от третираните с eASC пациенти са анализирани за наличие на специфични за донора антитела (donor-specific antibodies, DSA) на изходното ниво и на седмица 12. На седмица 12, 23/63 (36%) показват образуване на антитела срещу донора. От пациентите със специфични за донора антитела (DSA) в седмица 12, 30% изчистват DSA в седмица 52. При проследяване на подгрупите не се наблюдава връзка между резултатите за DSA и безопасността или ефикасността до седмица 52.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Alofisel е оценена в проучването ADMIRE-CD. Това е рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо контролирано многоцентрово клинично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на Alofisel за лечение на комплексни периаанални фистули при пациенти с болестта на Крон.

Рандомизирани са общо 212 пациенти, а 205 пациенти получават локална инжекция или с дарвадстроцел 120×10^6 клетки, или с плацебо в планирано съотношение 1:1. Пациентите са имали секретирани комплексни периаанални фистули с неадекватен отговор на поне едно от следните лечения: антибиотици, имunosупресори и анти-TNF. Съпътстващо приложение на установена доза имunosупресори (18% от пациентите) или анти-TNF (33%), или и двете (28%), се допуска в хода на проучването.

Първичната крайна точка е комбинирана ремисия в седмица 24 след лечение по проучването, определено като клинично затваряне на всички лекувани фистули (липса на секреция независимо от лекото компресиране с пръст) и липса на колекция (> 2 cm), потвърдена със заслепено централно изследване с ЯМР. Ключовите вторични крайни точки се дефинират като клинична ремисия (клинично затваряне на всички лекувани фистули) и отговор (клинично затваряне на най-малко 50% от всички лекувани фистули) в седмица 24. В допълнение е проведено продължително проследяване до седмица 52.

	Група на Alofisel (Alofisel+стандартно лечение*) N = 103	Контролна група (Плацебо + стандартно лечение*) N = 102	P стойност
Комбинирана ремисия в седмица 24 (% пациенти)	52	35	0,019
Комбинирана ремисия в седмица 52 (% пациенти)	56	38	0,009

* Включително дрениране на абсцеса, поставяне/отстраняване на сетон, кюретаж, зашиване на вътрешните отвори и медикаментозно лечение

Резултатите по отношение на вторичните крайни точки показват, че делът на пациентите с клинична ремисия в седмица 24 е 55% в групата на Alofisel и 42% в контролната група (p = 0,052), а съответните цифри за отговор на лечението са 69% и 55% (p = 0,039).

Делът на пациентите с клинична ремисия в седмица 52 е 59% в групата на Alofisel и 41% в контролната група (p = 0,012), а съответните цифри за отговор на лечението са 66% и 55%

($p = 0,114$). При малък брой пациенти, проследени до седмица 104, клиничната ремисия в седмица 104 е 56% в групата на Alofisel и 40% в контролната група.

В групата на Alofisel броят на пациентите, които са били с комбинирана ремисия в седмица 24 и след това са развили анален абсцес/анална фистула към седмица 52 е 2,9% (3/103), докато броят на пациентите без комбинирана ремисия в седмица 24, които след това са развили анален абсцес/анална фистула към седмица 52 е 9,7% (10/103).

В контролната група броят на пациентите, които са били с комбинирана ремисия в седмица 24 и след това са развили анален абсцес/анална фистула към седмица 52 е 4,9% (5/102), докато броят на пациентите без комбинирана ремисия в седмица 24, които след това са развили анален абсцес/анална фистула към седмица 52 е 2,9% (3/102).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Alofisel във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на анална фистула (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Характерът и планираната клинична употреба на дарвадстроцел са такива, че не е приложимо провеждането на конвенционални проучвания относно фармакокинетиката (абсорбция, разпределение, метаболизъм и елиминиране).

В предклинични модели са проведени проучвания върху биоразпределението с цел да се оцени наличието на eASC в мястото на инжекцията и тяхното потенциално мигриране към други тъканни или органни системи. След перианално и интаректално инжектиране на човешки eASC в плъхове без тимус, клетките престояват в ректума и йеюна в мястото на инжектиране не по-малко от 14 дни, като не е възможно да бъдат установени след 3 месеца. eASC не се откриват в нито една от анализираниите тъкани след 3 месеца или 6 месеца.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието не са провеждани за дарвадстроцел, тъй като предклиничните проучвания върху биоразпределението не показват мигриране и интегриране на eASC в репродуктивните органи след приложение на eASC по различни пътища на приложение.

Ефектът на *ex vivo* експанзия на генетичната стабилност на клетките е оценяван *in vitro* без индикации за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Модифицирана по Dulbesso среда на Eagle (DMEM) (съдържаща аминокиселини, витамини, соли и въглехидрати).

Човешки албумин.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

72 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 15 °C и 25 °C.

Винаги съхранявайте лекарствения продукта в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага и в транспортната опаковка до прилагането му, за да поддържате желаната температура.

Съхранявайте опаковката далече от топлина и преки източници на светлина.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да не се облъчва с радиация или стерилизира чрез друг метод.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Флакони от стъкло тип I. Всеки флакон съдържа 6 ml eASC суспензия и е затворен с гумена запушалка и отчупваща се обкатка. Флаконите са поставени в картонена кутия.

Вид опаковка: 4 флакона.

1 доза съдържа 4 флакона по 6 ml (общо 24 ml)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне преди приложение

Alofisel не трябва да се филтрува или да се прилага като се използва игла по-тънка от 22G (вж. точка 4.4). Непосредствено преди употреба Alofisel трябва да се ресуспендира чрез внимателно почукване на дъното на флакона, докато се получи хомогенна суспензия, като се избягва да се образуват мехурчета. За допълнителна информация относно употребата на Alofisel, вижте точка 4.2.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Alofisel (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1261/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 март 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди стартирането на Alofisel във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителна програма, включително средства за комуникация,

форми на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с Националния компетентен орган. Целта на програмата за обучение е да се предостави информация за правилното приложение на продукта, за да се сведе до минимум риска от лекарствени грешки и да се повиши осведомеността относно потенциалното пренасяне на инфекциозни причинители.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава-членка, където Alofisel се продава, всички здравни специалисти, от които се очаква да работят с Alofisel и да го прилагат, имат достъп до обучителния пакет на здравни специалисти.

• **Материалът за обучение на здравни специалисти трябва да включва:**

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за фармацевта с инструкции за адекватно получаване и съхраняване на Alofisel.
- Ръководство под формата на видео за хирурзите и останалите медицински специалисти, ангажирани с подготовката и прилагането на Alofisel.
- Ръководство за хирурзи и други здравни специалисти, описващ начините за приложение.
- Ръководство за здравните специалисти с информация относно възможностите за микробно инфектиране и съвети за стъпките, които следва да се предприемат при идентифициране на положителни култури.

• Те трябва да включват следните ключови елементи:

- Съответна информация за риска от лекарствени грешки и потенциала от пренасяне на инфекциозни причинители, заедно с подробна информация за свеждането им до минимум, включително инструкции за получаване, съхраняване и приложение (т.е. предварителна обработка на фистулата, подготовка и инжектиране).
- Инструкции за поведение при лекарствени грешки и пренасяне на инфекциозни причинители

• **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се проследи ефикасността на Alofisel, ПРУ трябва да подаде резултатите от рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано Фаза III проучване Sx601-0303, което изследва еднократното приложение на Sx601 за лечение на комплексни перианални фистули при пациенти с болестта на Крон.	Окончателен доклад до ЕМА за 1/2 тримесечие 2024.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALOFISEL 5×10^6 клетки/ml инжекционна суспензия
дарвадстроцел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 30×10^6 клетки в 6 ml суспензия.
Лекарството съдържа клетки от човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: модифицирана по Dulbecco среда на Eagle (DMEM) в човешки албумин. **Вижте** листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия
1 доза съдържа 4 флакона по 6 ml (общо 24 ml)
 30×10^6 клетки/6 ml
4 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява между 15 °С и 25 °С.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Винаги съхранявайте лекарствения продукт в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага и в транспортната опаковка до прилагането му, за да се поддържа желаната температура.

Да не се облъчва с радиация или стерилизира чрез друг метод.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки клетки. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1261/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

СТЪКЛЕН ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ALOFISEL 5×10^6 клетки/ml инжекция
дарвадстроцел

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30×10^6 клетки/6 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Alofisel 5×10^6 клетки/ml инжекционна суспензия дарвадстроцел

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да получите това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или хирург.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия хирург или лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Alofisel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Alofisel
3. Как се прилага Alofisel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Alofisel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Alofisel и за какво се използва

Активната съставка на Alofisel е дарвадстроцел, който се състои от стволови клетки, получени от мастна тъкан на здрав възрастен донор (така наречените алогенни стволови клетки) и след това отгледани в лабораторни условия. Възрастните стволови клетки са специален вид клетки, намиращи се в много от тъканите на възрастни хора, като основната им роля е да възстановяват тъканите, в които се намират.

Alofisel е лекарство, използвано за лечение на комплексни перианални фистули при възрастни пациенти с болестта на Крон (заболяване, причиняващо възпаление на червата), когато останалите симптоми на заболяването са под контрол или протичат леко. Перианалните фистули са абнормни ходове, които свързват части от долния край на червата (ректум и анус) и кожата в близост до ануса, така че близо до ануса се появяват един или повече отвора. Перианалните фистули се описват като комплексни, ако имат множество ходове и отвори, ако проникват дълбоко в тялото или ако са свързани с други усложнения като събиране на гной (инфектирана течност, наричана още абсцес). Перианалните фистули мога да причинят болка, дразнене и отделяне на гной през отворите към кожата.

Alofisel се използва, когато фистулите не са се повлияли задоволително от предходно лечение. Когато се инжектира близо до перианалните фистули, Alofisel потиска тяхното възпаление, с което повишава вероятността фистулите да заздравеят.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Alofisel

Не трябва да получавате Alofisel

- ако сте алергични към дарвадстроцел, говежди серум или някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или хирург преди да получите Alofisel.

Alofisel може да съдържа следи от гентамицин, или от бензилпеницилин и стрептомицин (антибиотици). Това трябва да се има пред вид, ако сте алергични към тези антибиотици, тъй като те се използват в процеса на производство на това лекарство.

Alofisel представлява терапия с живи клетки и поради това крайният продукт не може да бъде стерилизиран. Продуктът се проверява в различните стадии от производството, за да се гарантира, че не е заразен. Тъй като окончателната проверка се прави непосредствено преди Alofisel да бъде изпратен в болницата, резултатите от тази последна проверка не са известни към момента, когато продуктът Ви бъде приложен. При малко вероятната ситуация в продукта да бъде открита инфекция, Вашият терапевтичен екип ще бъде уведомен и те ще Ви информират дали трябва да Ви бъдат направени някакви лабораторни изследвания за лечение на инфекцията. Ако след процедурата не се чувствате добре или имате висока температура, моля уведомете максимално бързо Вашия лекар.

Преди да получите Alofisel, ще се подложите на подготовка на вашите фистули. Може да изпитате болка в ректума или ануса и болка, която се появява след подготовка на фистулата.

След като получите Alofisel, не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантации.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на деца и юноши под 18 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно, когато се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар/хирург преди да получите това лекарство. Лечение с Alofisel не се препоръчва по време на бременност. Жените в детородна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Alofisel.

Ефектът на Alofisel върху кърмачки не е известен и може да навреди на кърмачето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете да кърмите или да спрете приема на Alofisel, като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Alofisel за майката.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Alofisel да повлияе на Вашата способност да шофирате или работите с машини.

3. Как се прилага Alofisel

Alofisel винаги ще Ви бъде прилаган от медицински специалист.

Вие може да сте провели начална консултация с хирург 2 до 3 седмици, преди приложението на Alofisel. Следната информация се отнася за деня, в който ще бъде приложен Alofisel.

Alofisel се инжектира от хирург в тъканта на фистулния канал.

Препоръчителната доза е 4 флакона от 6 ml (120×10^6 клетки).

Преди лечението с Alofisel ще Ви бъде направена упойка.

След като Ви бъде направена упойка (обща или регионална анестезия), Вашият хирург ще:

- подготви фистулите с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и ще отстрани ръбцовата тъкан;
- зашие вътрешните отвори на фистулите.
- инжектира Alofisel. Половината от дозата ще бъде инжектирана в тъканите около вътрешните отвори на фистулите, а другата половина от дозата в тъканите около самите фистули.
- масажира леко 20 до 30 секунди зоната, където фистулата се отваря върху кожата в близост до ануса.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или хирург.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции на лечението с Alofisel са свързани с подготвянето на фистулите. Като цяло тези нежелани реакции са твърде леки и отминават в дните след обработването на фистулата. Тези нежелани реакции могат да се появят до седем дни след процедурата.

Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- анален абсцес;
- анална фистула;
- прокталгия (болка в ректума или ануса);
- процедурна болка (болка след подготвяне на фистулата).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или хирург. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Alofisel

Следната информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.

Да се съхранява между 15 °C и 25 °C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Винаги съхранявайте лекарството в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага и в транспортната опаковка до прилагането му, за да се поддържа желаната температура.

Alofisel не трябва да се облъчва с радиация или да се стерилизира по друг начин.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Alofisel

- Активната съставка е дарвадстроцел, който се състои от човешки стволови клетки, получени от мастна тъкан на здрав възрастен донор, които след това са намножени (експандирани) в лабораторни условия. Предоставят се в концентрация от 5×10^6 клетки на милилитър във флакони, като всеки флакон съдържа 6 милилитра, т.е. 30×10^6 клетки на флакон.
- За съхранението на клетките се използват две помощни вещества: едното е течност, наречена модифицирана по Далбеко среда на Ййгъл, съдържаща хранителни вещества за клетките (аминокиселини, витамини, соли и въглехидрати), а другата е човешки албумин, който е естествен протеин, намиращ се в човешкото тяло.

Как изглежда Alofisel и какво съдържа опаковката

Alofisel е инжекционна суспензия. При транспортиране е възможно клетките да се утаят на дъното на флаконите, като формират утайка, която трябва да се ресуспендира. След като се ресуспендира (чрез леко почукване с ръка), Alofisel представлява бяла до жълтеникава хомогенна суспензия.

Alofisel се доставя индивидуално за всеки пациент. Индивидуалната доза Alofisel включва 4 стъклени флакона, всеки от които съдържа 6 милилитра Alofisel, поставени в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследяване на лекарствените продукти на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след изтичане на срока на годност на продукта.

Подготовка преди приложение

Alofisel не трябва да се филтрува, или да се прилага като се използва игла по-тънка от 22G. Непосредствено преди употреба Alofisel трябва да се ресуспендира чрез внимателно почукване на дъното на флакона, докато се получи хомогенна суспензия, като се избягва да се образуват мехурчета.

Приложение

Непосредствено преди приложението на Alofisel, фистулните ходове трябва да бъдат обработени по следния начин:

- а) Ако има сетони, те трябва да бъдат отстранени
- б) Идентифициране и локализация на вътрешните отвори. За тази цел е препоръчително да се инжектира разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през външните отвори, докато изтече през вътрешните отвори. Инжектиране на всякакви други вещества през фистулните ходове, като водороден пероксид, метиленово синьо, йодни разтвори или хипертонични глюкозни разтвори не се разрешава, тъй като тези средства компрометират жизнеността на клетките, които ще се инжектират (вж. точка 4.4 и точка 4.5).
- в) Извършва се енергичен кюретаж на фистулните ходове, като се обърне особено внимание на зоните на вътрешните отвори, като се използва метална кюрета.
- г) Зашиване вътрешните отвори, за да бъдат затворени.

След обработването на фистулните ходове, Alofisel трябва да се приложи съгласно следните две стъпки:

1. Подготовка
 - а) Срок на годност: трябва да се потвърди датата на срока на годност на Alofisel; чак тогава, флаконите трябва да бъдат извадени от опаковката.
 - б) Ресуспендирайте клетките, като леко почукате дъното на флакона докато се получи хомогенна суспензия, като избягвате образуването на мехурчета. Всеки флакон трябва да се използва веднага след ресуспендирането, за да се предотврати повторното утаяване на клетките.
 - в) Свалете капачката на флакона, обърнете го внимателно с горната част надолу и внимателно аспирирайте цялото съдържание със спринцовка с обикновена игла, не по-тънка от 22G (вж. точка 4.4)
 - г) Сменете иглата с по-дълга, също не по-тънка от 22G, за да достигнете до планираното място за инжектиране. Например, необходима е игла за спинална анестезия с дължина около 90 mm.
 - д) Повторете стъпки (б), (в) и (г) за всеки пореден флакон, след като клетките от един флакон вече са инжектирани.
2. Инжекция
Два от флаконите трябва да се използват за вътрешните отвори, а останалите два за инжектиране по стените на фистулта (през външните отвори). След вкарването на върха на иглата в планираното за инжектиране място, леко аспирирайте, за да

избегнете вътресъдово приложение.

- а) Инжекция около вътрешните отвори на фистулния канал: вкарайте иглата през ануса и процедурирайте по следния начин:
 - Ако има един вътрешен отвор, инжектирайте съдържанието на всеки от двата флакона (един след друг) на малки части/порции в тъканта около единичния вътрешен отвор.
 - Ако има два вътрешни отвора, инжектирайте съдържанието на първия от двата флакона на малки части порции в тъканта около един вътрешен отвор. След това инжектирайте съдържанието на втория флакон на малки порции в тъканта около втория вътрешен отвор.
- б) Инжекция по стените на фистулните ходове: вкарайте иглата през външните отвори и в лумена на фистулата:
 - Ако има един външен отвор, инжектирайте поотделно съдържанието на всеки от останалите два флакона повърхностно в тъканта на стените по дължината на фистулните ходове, като поставяте по малко от клетъчната суспензия.
 - Ако има два или три външни отвора, инжектирайте съдържанието на останалите два флакона по равно между свързаните ходове.Процедурата за инжектиране по стените на фистулните ходове трябва да се прави на базата на съществуващи знания за анатомията и топологията на фистулните ходове, определени при характеризирането на фистулата. Уверете се, че клетките не се инжектират в лумена на фистулните ходове, за да избегнете изтичане на клетки.

Зоната около външните отвори леко се масажира в продължение на 20-30 секунди и външните отвори се покриват със стерилна превръзка.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Alofisel (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.