

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alofisel  $5 \times 10^6$  rakku/ml süstesuspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldine kirjeldus

Alofisel (darvadstrotseel) on kultiveeritud inimese allogeensed mesenhüümi täiskasvanud tüvirakud, mis on eraldatud rasvkoest (kultiveeritud rasvkoet tüvirakud (*expanded adipose stem cells*, eASC)).

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks vial sisaldab  $30 \times 10^6$  rakku (eASC) 6 ml suspensioonis, mis vastab kontsentratsioonile  $5 \times 10^6$  rakku/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon (süstevedelik)

Rakkude suspensioon võib olla settinud sademena vialli põhja. Pärast õrna resuspendeerimist on ravim valge kuni kollakas homogeenne suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Alofisel on näidustatud keerukate perianaalsete fistlite kogumi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarav Crohni tõbi, mille korral fistlid pole piisavalt allunud vähemalt ühele tavapärasele või bioloogilisele ravile. Alofiseli tuleb kasutada ainult pärast fistlite töötlemist (vt lõik 4.2).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Alofiseli tohivad manustada ainult Alofiseli korral näidustatud haigusseisundite diagnoosimises ja ravimises kogenud eriarstid.

#### Annustamine

Alofiseli (darvadstrotseel) ühekordne annus sisaldab  $120 \times 10^6$  rakku villituna 4 vialli. Iga vial sisaldab  $30 \times 10^6$  rakku 6 ml suspensioonis. Kogu 4 vialli sisu tuleb manustada kuni kahe sisemise ava ja kuni kolme välimise ava raviks. See tähendab, et annusega  $120 \times 10^6$  rakku on võimalik ravida kuni kolme fistli kanalit, mis avanevad pärakuümbruse piirkonda.

Alofiseli korduva manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud.

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Darvadstrotseeli kasutamise kohta eakatel puuduvad piisavad andmed, kuid arvestades darvadstrotseeli rakupõhist olemust ja paikset manustamisviisi ei ole ootuspärane, et selle kasu/riski suhe eakatel patsientidel erineb mitteeakatel patsientidel täheldatust. Seetõttu ei ole eakatel patsientidel vajalik annust kohandada.

### *Maksakahjustus*

Darvadstrotseeli kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel andmed puuduvad. Kuid arvestades darvadstrotseeli rakupõhist olemust ja paikset manustamisviisi ei ole ootuspärane, et selle kasu/riski suhe maksapuudulikkusega patsientidel erineb maksapuudulikkuseta patsientidel täheldatust. Seetõttu ei ole maksapuudulikkusega patsientidel vajalik annust kohandada.

### *Neerukahjustus*

Darvadstrotseeli kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel andmed puuduvad. Kuid arvestades darvadstrotseeli rakupõhist olemust ja paikset manustamisteed, ei ole ootuspärane, et selle kasu/riski suhe patsientidel erineb neerukahjustuseta patsientidel täheldatust. Seetõttu ei ole patsientidel vajalik annust kohandada.

### *Lapsed*

Darvadstrotseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Süstimiseks fistli kanali koesse kirurgilises keskkonnas anesteesia all (üldine või kohalik (vt lõik 4.4)), nagu allpool kirjeldatud.

Koosõlas keerukate perianaalsete fistlite ravimise nõuetega on enne ravi vajalik patsiendi fistlite kirjeldamine. Soovitav on vähemalt 2 kuni 3 nädalat enne manustamispäeva teha ettevalmistav operatsioon, mis hõlmab uuringuid (anesteesia all) fistuli anatoomiat (olemasolevate fistlite ja avade arv), topograafiat (ulatus ja seos sulgurlihaste ning teiste vaagnapõhja lihastega), võimalikke seotud tüsistusi (nagu mädakolded) kohta ja kas paikne limaskestahaigus on kergelt ägenenud või remissioonis. Soovitav on teha kõigile fistli kanalitele metallküretiga jõuline küreataž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele. Mädakolde korral on vajalikud sisselõiked ja dreenaar ning vajadusel asetada *seton* tavapäraste kirurgiliste protseduuride kohaselt. Enne Alofiseli manustamise planeerimist peab kirurg veenduma, et puuduvad mädakolded.

*Vahetult enne Alofiseli manustamist tuleb fistlite kanaleid järgmiselt töödelda:*

- a) Kui paigaldatud on *setonid*, tuleb need eemaldada.
- b) Tuvastage sisemiste avade asukohad. Selleks on soovitatav süstida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus läbi välimiste avade, kuni see väljub läbi sisemiste avade. Mis tahes muu aine (nt vesinikperoksiid, metüleensinine, joodi lahus või hüpertooniline glükoosilahus) süstimine läbi fistli kanali ei ole lubatud, kuna need ained seavad ohtu süstitavate rakkude elujõulisuse (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- c) Tehke kõigile fistli kanalitele metallküretiga jõuline küreataž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele.
- d) Õmbluste abil sulgeda sisemised avad.

*Pärast fistli kanalite töötlemist tuleb Alofiseli manustada kahe järgmise sammu kohaselt:*

1. Ettevalmistamine
  - a) Uuesti tuleb veenduda Alofiseli kõlblikkusaja kehtivuses, misjärel võib viaalid välispakendist välja võtta.
  - b) Resuspendeerige rakud, koputades kergelt viaalide põhja, kuni saate homogeense suspensiooni, vältides samas mullide moodustumist. Igat viaali tuleb kasutada kohe pärast resuspendeerimist, et vältida rakkude uuesti settimist.

- c) Eemaldage viaalilt kork, õrnalt pöörake viaal tagurpidi ja tõmmake kogu sisu õrnalt tavapärase nõelaga mitte peenem kui 22G süstlasse (vt lõik 4.4).
- d) Soovitud süstimiskohtadeni ulatumiseks asendage nõel pikema nõelaga, mis ei tohi samuti olla peenem kui 22G. Vajalik on nt spinaalanesteesia nõel, mille pikkus on umbes 90 mm.
- e) Korrake samme b, c ja d iga viaali korral üksteise järel pärast eelneva viaali rakkude süstimist.

## 2. Süstimine

Sisemiste avade jaoks tuleb kasutada kahte viaali ja kahte ülejäänud viaali süstimiseks (välimiste avade kaudu) piki fistli kanali seinu. Veresoonesisese manustamise vältimiseks tuleb süstla kolbi kergelt tagasi tõmmata vahetult pärast nõela otsa ettenähtud süstekohta sisestamist.

- a) Süstimine fistli kanalite siseavade ümber: sisestage nõel läbi päraku ja toimige järgmiselt:
  - Kui on vaid üks sisemine ava, süstige mõlema viaali sisu (üksteise järel) väikeste kogumitena üksikut sisemist ava ümbritsevasse koesse.
  - Kui on kaks sisemist ava, süstige kahest viaalist esimese viaali sisu väikeste kogumitena ühte sisemist ava ümbritsevasse koesse. Seejärel süstige teise viaali sisu väikeste kogumitena teist sisemist ava ümbritsevasse koesse.
- b) Süstimine piki fistli kanali seinu: sisestage nõel läbi välimiste avade ja tehke fistli valendikus järgmised toimingud:
  - Kui on vaid üks välimine ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu pindmiselt piki fistli kanali seinu koesse, tekitades rakususpensiooni väikesed kogumikud.
  - Kui on kaks või kolm välimist ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu võrdselt vastavate kanalite vahel.

Süstimine piki fistli kanali seinu tuleb teha vastavalt eelteadmistele fistlite kanalite anatoomia ja topoloogia kohta, mis on saadud fistli kirjeldamisel. Rakkude lekkimise vältimiseks veenduge, et rakke ei süstitaks fistli kanali valendikku.

Masseerige pehmelt välimisi avasid ümbritsevat piirkonda 20...30 sekundit ja katke välimised avad steriilse sidemega.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, veiseseerumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

#### Üldine

Alofisel võib sisaldada kas gentamütsiini või bensüülpenitsilliini ja streptomütsiini jälgi. Sellega tuleb arvestada patsientidel, kellel on nende antibiootikumide rühmade suhtes teada ülitundlikkus. Lokaalanesteesiat ei soovitata, sest selle mõju süstitud rakkudele pole teada (vt lõik 4.2).

Mis tahes muu aine välja arvatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse (nt vesinikperoksiidi, metüleensinise, joodilahuste või hüpertooniliste glükoosilahuste) (vt lõigud 4.2 ja 4.5) kasutamine fistli kanalites ei ole enne Alofiseli süstimist, selle ajal või pärast seda lubatud, sest see võib kahjustada rakkude elujõulisust ja seega mõjutada ravi tõhusust.

Alofiseli ei tohi manustada nõelaga, mis on peenem kui 22G. Peenema läbimõõduga nõelad võivad süstimise ajal põhjustada rakkude purunemist ning kahjustada rakkude eluvõimelisust, mõjutades seetõttu ravi tõhusust.

### Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuna Alofisel sisaldab elusaid tüvirakke, ei saa seda steriliseerida ja on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad darvadstrotseeli manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

### Reaktsioonid ettevalmistamisele

Fistlite ettevalmistamist on seostatud proktalgia ja protseduuriaegse valuga (vt lõik 4.8).

### Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Alofiseliga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vivo* koostoimeid ei ole uuritud.

*In vitro* koostoimeuuringud on näidanud, et Crohni tõve tavapäraste ravimite (infliksimab, metotreksaat ja asatiopriin) kliiniliselt olulised kontsentratsioonid ei mõjuta Alofisele rakkude elujõulisust ega immunomoduleerivat toimet.

Mis tahes muu aine välja arvatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse (nt vesinikperoksiidi, metüleensinise, joodilahuste või hüpertooniliste glükoosilahuste) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) kasutamist fistli kanalites ja ka lokaalanesteesia kasutamist ei soovitata, sest nende mõju süstitud rakkudele pole teada (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Darvadstrotseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid loomadel ei ole tehtud (vt lõik 5.3).

Darvadstrotseeli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas darvadstrotseel imendub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Alofiseliga / ravist loobumine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Andmed puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Darvadstrotseel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad ravist tingitud kõrvaltoimed on anaalabstsess (Alofisel: 19,4% patsientidest, kontrollrühm: 13,7% patsientidest), proktalgia (Alofisel: 14,6% patsientidest, kontrollrühm: 11,8% patsientidest) ja anaalfistul (Alofisel: 10,7% patsientidest, kontrollrühm: 7,8% patsientidest).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnev kõrvaltoimete loetelu kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste põhjal on esitatud organsüsteemi klasside järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Anaalabstsess
Seedetrakti häired	Sage	Proktalgia*
	Sage	Anaalfistul
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Protseduuriaegne valu*

\* Reaktsioonid ettevalmistamisele, mis ilmnevad kuni seitsme päeva jooksul pärast fistli ettevalmistamist ravi manustamiseks.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Anaalabstsess*

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 20-l (19,4%) ja 14-l (13,7%) patsiendil välja arenenud 21 ja 19 anaalabstsessi, millest olid rasked 4 ja 5 anaalabstsessi (3,9% mõlema rühma patsientidest), vastavalt rühmadele. Kuni 104. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15-l (14,6%) ja 8-l (7,8%) patsiendil välja arenenud 15 ja 9 tõsist anaalabstsessi.

#### *Proktalgia*

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15-l (14,6%) ja 12-l (11,8%) patsiendil välja arenenud 20 ja 17 proktalgia juhtu, millest kummaski rühmas ükski polnud raske kuni 104. nädalani. Alofiseli rühmas ei olnud ühtegi patsienti, kellel oleks esinenud raske proktalgia, ja kontrollrühmas esines 3,9% patsientidest 4 proktalgiajuhtu.

#### *Anaalfistul*

Kuni 52. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 11-l (10,7%) ja 8-l (7,8%) patsiendil välja arenenud 12 ja 8 anaalfistlit, millest ükski polnud raske. Kuni 104. nädalani oli Alofiseli ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 5-l (4,9%) ja ühel ( $< 1,0\%$ ) patsiendil välja arenenud 5 ja 1 tõsist anaalfistlit.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Alofiseli üleannustamise kohta andmed puuduvad.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX08.

#### Toimemehhanism

Darvadstrotseel sisaldab kultiveeritud rasvkoe tüvirakke (eASC), millel on põletikukohtadele immunomoduleeriv ja põletikuvastane toime.

Anaalfistlid esinevad tavaliselt soolevalendikku ja päraümbriku nahapinda läbistavate lõhedena, mida iseloomustab paikne põletik, mida ägestavad bakteriaalsed infektsioonid ja fekaalne saastumine. Põletikupiirkonnas on aktiveeritud lümfotsüütide infiltratsioon ja põletikuliste tsütokiinide paikne vabanemine.

Põletikulised tsütokiinid, eriti aktiveeritud immuunrakkude (st lümfotsüütide) poolt vabastatud IFN- $\gamma$ , aktiveerivad eASC. Kui eASC on aktiveeritud, halvendavad need aktiveeritud lümfotsüütide vohamist ja vähendavad põletikku soodustavate tsütokiinide vabanemist. See immunoregulaatorne toime vähendab põletikku, mis laseb fistlit ümbritsevatel kudedel paraneda.

#### Farmakodünaamilised toimed

Uuringus ADMIRE-CD analüüsiti 103-st eASC-ga ravitud patsiendist 63-l doonorispetsiifiliste antikehade (DSA) olemasolu uuringu alguses ja 12. nädalal. 12. nädalal 63 patsiendist 23-l (36%) olid välja kujunenud doonorivastased antikehad. 23-st 12. nädalal DSAGA patsiendist 7-l (30%) oli DSA 52. nädalaks kadunud. *De novo* DSA tekkimise puudumist täheldati 12. ja 52. nädala vahel. Uuritud alamrühmas ei leitud DSA tulemuste ja ohutuse või efektiivsuse vahel ühtegi seost kuni 52. nädalani.

#### Kliiniline efektiivsus

Alofiseli tõhusust hinnati uuringus ADMIRE-CD. See oli randomiseeritud topeltpime paralleelrühmaga platseebokontrolliga mitme keskusega kliiniline uuring, mis hindas Alofiseli efektiivsust ja ohutust keerukate perianaalsete fistlite ravis Crohni tõvega patsientidel.

Kokku randomiseeriti 212 patsienti ja 205 patsiendile süstiti paikseks kas  $120 \times 10^6$  darvadstrotseeli raku või platseebot suhtes 1 : 1-le. Patsientidel olid dreneeritud keerukad perianaalsed fistlid, mis ei olnud piisavalt allunud vähemalt ühele järgmistest raviviisidest: antibiootikumid, immunosupressandid või anti-TNF-id. Uuringu ajal oli lubatud samaaegne immunosupressantide (18% patsientidest), anti-TNF-ide (33%) või mõlema (28%) püsianustuse kasutamine.

Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud paranemine 24. nädalal pärast uuringuga seotud ravi, mis määratleti kui kõigi ravitud fistlite kliiniline sulgumine (läbilaske puudumine hoolimata õrnast vajutusest sõrmega) ja kogunemise puudumine (> 2 cm), mida kinnitas pime tsentraalne MRT. Teised peamised tulemusnäitajad määratleti 24. nädala kliinilise paranemisena (kõigi ravitud fistlite kliiniline sulgumine) ja ravivastusena (kõigist ravitud fistlitest vähemalt 50% kliiniline sulgumine). Lisaks viidi läbi pikaajaline järelkontroll kuni 52. nädalani.

	Alofiseeli rühm (Alofisel + standardravi*) N = 103	Kontrollrühm (Platseebo + standardravi*) N = 102	P-väärtus
Kombineeritud paranemine 24. nädalal (% patsientidest)	52	35	0,019
Kombineeritud paranemine 52. nädalal (% patsientidest)	56	38	0,009

\* Kaasa arvatud mädakolde dreinaaz, setoni paigaldamine/eemaldamine, küretaaž, sisemiste avade õmblemine ja medikamentoosne ravi

Teiseste peamiste tulemusnäitajate järgi oli kliinilise paranemisega patsientide osakaal 24. nädalal Alofiseeli rühmas 55% ja kontrollrühmas 42% ( $p = 0,052$ ) ning vastavad ravivastuse määrad olid 69% ja 55% ( $p = 0,039$ ).

Kliinilise paranemisega patsientide osakaal 52. nädalal oli Alofiseeli rühmas 59% ja kontrollrühmas 41% ( $p = 0,012$ ) ning vastavad ravivastuse määrad olid 66% ja 55% ( $p = 0,114$ ). Piiratud arvu patsientidel, keda jälgiti kuni 104. nädalani, oli kliinilise paranemise osakaal 104. nädalal Alofiseeli rühmas 56% ja kontrollrühmas 40%.

Alofiseeli rühmas oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal kombineeritud paranemine ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 2,9% (3/103), samas kui patsientide osakaal, kellel 24. nädalal ei olnud kombineeritud paranemist ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 9,7% (10/103).

Kontrollrühmas oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal kombineeritud paranemine ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 4,9% (5/102), samas kui patsientide osakaal, kellel 24. nädalal ei olnud kombineeritud paranemist ja kellel 52. nädalaks arenes välja anaalabstsess või anaalfistul, 2,9% (3/102).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Alofiseliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta anaalfistli ravimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Darvadstrotseeli olemus ja kavandatud kliiniline kasutamine on sellised, et traditsioonilised farmakokineetika uuringud (imendumine, jaotumine, metabolism ja eritumine) ei ole kohaldatavad.

Prekliinilistes mudelites tehti biojaotuvuse uuringuid, mille eesmärk oli hinnata eASC püsivust süstimiskohas ja nende võimalikku levikut teistesse kudedesse või elundkondadesse. Pärast inimese eASC perianaalset ja intrarektaalset süstimist atüümilistele rottidele püsisid rakud pärasooles ja tühisooles süstekohas vähemalt 14 päeva ja polnud leitavad 3 kuu möödudes. eASC-d ei esinenud üheski koes, mida analüüsiti pärast 3 kuud või 6 kuud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilised farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Darvadstrotseeliga ei ole tehtud reproduktiivsust ja arengut mõjutava toksilisuse uuringuid, kuna prekliinilised biojaotuvuse uuringud ei näidanud eASC levikut suguelunditesse pärast eASC manustamist erinevate teede kaudu.

*Ex vivo* kasvatamise mõju rakkude geneetilisele stabiilsusele on hinnatud *in vitro* ning pole leitud mingeid viiteid kantserogeensele potentsiaalile.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, DMEM) (sisaldab aminohappeid, vitamiine, sooli ja süsivesikuid).  
Inimese albumiin.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

72 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Hoida ravim nõutava temperatuuri säilitamiseks kuni selle manustamiseni alati välispakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult ja tarnepakendi sees.

Säilitage pakendit eemal soojusallikast ja otsesest valgusest.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Ärge kiiritage ega steriliseerige mõnel muul viisil.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid**

I tüüpi klaasist viaal. Iga viaal sisaldab 6 ml eASC suspensiooni ning on suletud kummist punnkorgi ja eemaldatava kattega. Viaalid asuvad pappkarbis.

Pakendi suurus: 4 viaali.

Üks annus sisaldub neljas 6 ml viaalis (kokku 24 ml)

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Manustamiseelne ettevalmistus

Alofisel ei tohi filtreerida ega manustada nõelaga, mis on peenem kui 22G (vt lõik 4.4).

Vahetult enne manustamist peab Alofisel olema õrnalt resuspendeeritud koputades kergelt viaali põhja vältides mullide moodustumist, kuni saadakse homogeenne suspensioon. Lisateave Alofiseli kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

#### Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Alofiseliga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohulikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1261/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2018  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10 jaanuaril 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu/ema/>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINETOOTJAJA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVTOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Alofiseli turule toomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitamiskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid. Teavitusprogrammi eesmärk on anda teavet selle kohta, kuidas toodet

õigesti manustada, et vähendada ravivigade ohtu ja suurendada teadlikkust nakkushaiguste võimalikust levikust.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Alofisele turustatakse, et kõikidel Alofisele eeldatavalt välja kirjutama ja kasutama hakkavatel tervishoiutöötajatel on ligipääs teavituspaketile.

- **Tervishoiutöötajate teavitumaterjal** peab sisaldama järgmist.
  - Ravimi omaduste kokkuvõte
  - Juhend farmatseutidele koos Alofisele sobiva vastuvõtmise ja säilitamise juhistega
  - Videovormis juhend Alofisele ettevalmistamisel ja manustamisel osalevatele kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele
  - Manustamisviisi kirjeldav juhend kirurgidele ja teistele tervishoiutöötajatele
  - Juhend tervishoiutöötajatele, mis annab teavet potentsiaalsete mikroobide kohta ja annab nõu positiivse kultuuri tuvastamisel vajalike edasiste tegevuste kohta
- Need sisaldavad järgmisi põhielemente.
  - Asjakohane teave ravivigade ja nakkusohtlike ainete edasikandumise ohu kohta ning üksikasjalik teave nende minimeerimise kohta, sealhulgas vastuvõtu-, säilitamis- ja manustamisjuhised (st fistlite ettevalmistamine, ravimi ettevalmistamine ja süstimine).
  - Juhised toimimiseks ravimivigade ja nakkusetekitajate edasikandmise korral.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Alofisele efektiivsuse järelkontrolliks esitab müügiloa hoidja tulemused III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringu Cx601-0303 kohta, milles uuritakse Cx601 ühekordset manustamist keerukate perianaalsete fistlite raviks Crohni tõvega patsientidel.	Lõpparuanne EMA-le: 2024. aasta I/II kv

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  rakku/ml süstesuspensioon  
darvadstrotseel

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab  $30 \times 10^6$  rakku 6 ml suspensioonis.  
Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

#### 3. ABIAINED

Samuti sisaldab: Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde ja inimese albumiin. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

Üks annus sisaldub neljas 6 ml viaalis (kokku 24 ml)

$30 \times 10^6$  rakku/6 ml

4 viaali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda.

Hoida ravim nõutava temperatuuri säilitamiseks kuni selle manustamiseni alati välispakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult ja tarnepakendi sees.

Mitte kiiritada ega steriliseerige mõnel muul viisil.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab inimrakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1261/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KLAASVIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ALOFISEL  $5 \times 10^6$  rakku/ml süstelahus  
darvadstrotseel

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

$30 \times 10^6$  rakku/6 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Alofisel 5 × 10<sup>6</sup> rakku/ml süstesuspensioon darvadstrotseel**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või kirurgiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma kirurgi või arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Alofisel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alofiseli kasutamist
3. Kuidas Alofiseli manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alofiseli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Alofisel ja milleks seda kasutatakse**

Alofiseli toimeaine on darvadstrotseel, mis koosneb terve täiskasvanud doonori rasvkoest võetud tüvirakkudest (nn allogeensed tüvirakud), mida on kasvatatud laboris. Täiskasvanu tüvirakud on erilist tüüpi rakud, mis esinevad paljudes täiskasvanu kudedes ning mille peamine ülesanne on selle koe parandamine, milles nad esinevad.

Alofisel on ravim, mida kasutatakse keerukate pärakuümbruse uuriste (perianaalsete fistlite) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on Crohni tõbi (soolepõletikku põhjustav haigus), kui haiguse teised sümptomid on kontrolli all või need on nõrga tugevusega. Perianaalsed fistlid on ebaloomulikud kanalid, mis ühendavad jämesoole lõpp-osi (pärasool ja päarak) ja pärakuümbruse nahka, nii et päraku lähedale tekib üks või mitu ava. Perianaalseid fistleid nimetatakse keerukateks juhul, kui neil on mitu kanalit ja ava, kui nad tungivad sügavalt kehasse või kui need on seotud teiste tüsistustega, nagu nt mädakogumid (nakatunud vedelik, nimetatakse ka abstsessiks). Perianaalsed fistlid võivad põhjustada valu, ärritust ja mädaeritust nahaavade kaudu.

Alofiseli kasutatakse juhul, kui fistlid ei ole varem ravile piisavalt hästi allunud. Perianaalsete fistlite lähedusse süstituna vähendab Alofisel nende põletikku, suurendades fistlite paranemise tõenäosust.

#### **2. Mida on vaja teada enne Alofiseli kasutamist**

##### **Alofiseli ei tohi manustada järgmisel juhul**

- kui olete darvadstrotseeli, veiseseerumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne kui teile manustatakse Alofiseli, rääkige oma arsti või kirurgiga.

Alofisel võib sisaldada kas gentamütsiini või bensüülpenitsilliini ja streptomütsiini (antibiootikumid) jälgi. Sellega tuleb arvestada, kui olete nende antibiootikumide suhtes allergiline, sest neid antibiootikume kasutatakse selle ravimi tootmisprotsessis.

Alofisel on elusrakuteraapia ja seetõttu ei saa lõpptoodet steriliseerida. Toodet kontrollitakse valmistamise erinevates etappides, et see oleks nakkusvaba. Kuna viimane kontroll toimub vahetult enne Alofiseli saatmist haiglasse, ei ole viimase kontrolli tulemused veel teada kui teile seda manustatakse. Ebatõenäolisel juhul, kui nakkus avastatakse, teatatakse sellest teie ravimeeskonnale, kes teavitavad teid, kas teil on vaja mingeid labori uuringuid või nakkuse ravi. Kui tunnete end pärast protseduuri halvasti või teil on palavik, teavitage sellest oma arsti esimesel võimalusel.

Enne Alofiseli manustamist valmistatakse teie fistulid ette. Võite tunda valu pärasooles või pärakus ja valu pärast fistuli ettevalmistamist.

Pärast Alofiseli saamist ei tohi te annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele. Ei ole teada, kas selle ravimi kasutamine lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel on ohutu ja efektiivne.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või kirurgiga. Alofiseli ravi ei soovitata raseduse ajal. Fertiilses eas naised peavad Alofiseli ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit.

Alofiseli mõju imetavatele naistele ei ole teada ja see võib teie imikut kahjustada. Teie arst aitab teil otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada Alofiseli võtmine, arvestades imetamise kasu lapsele ja Alofiseli kasu emale.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Alofisel ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

## **3. Kuidas Alofiseli manustatakse**

Alofiseli manustab teile alati tervishoiutöötaja.

Teil võib olla olnud esialgne konsultatsioon kirurgiga 2 kuni 3 nädalat enne Alofiseli manustamist. Järgnev teave on päeva kohta, mil Alofiseli teile manustatakse.

Alofiseli süstib kirurg teie fistli kanali koesse.

Soovitatav annus on 4 viaali, igas 6 ml ( $120 \times 10^6$  rakku).

Enne Alofiseli ravi manustatakse teile tuimestit.

Pärast tuimestust (üldine või paikne tuimestus) teeb teie kirurg järgmised toimingud:

- valmistab fistlid ette naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega ja eemaldab armkoe
- õmbleb kinni fistlite sisemised avad
- süstib Alofiseli. Pool annusest süstitakse fistlite sisemiste avade ümbruse koesse ja pool piki fistleid seina koesse
- masseerib kergelt 20 kuni 30 sekundi jooksul piirkonda, kus fistul teie pärakuümbruse nahal avaneb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või kirurgiga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned Alofisele ravi kõrvaltoimed on seotud fistlite ettevalmistamisega. Üldiselt on need kõrvaltoimed üsna kerged ja kaovad fistli protseduurile järgnevatel päevadel. Neid kõrvaltoimeid võib esineda kuni seitsme päeva jooksul pärast protseduuri.

**Sagedased kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- anaalabstsess (päarakumädanik)
- anaalfistul (päraaku-uuris)
- proktalgia (valu jämesooles või päraikus).
- protseduuriaegne valu (valu pärast fistlite ettevalmistamist)

#### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või kirurgiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Alofisele säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.

Hoida temperatuuril 15 °C...25 °C.

Ärge hoidke külmkapis ega laske külmuda.

Hoida ravim nõutava temperatuuri säilitamiseks kuni selle manustamiseni alati välispakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult ja tarnepakendi sees.

Alofisele ei tohi kiiritada ega steriliseerida mõnel muul viisil.

#### 6. Pakendi sisu ja muu teave

##### Mida Alofisel sisaldab

- Toimeaine on darvadstrotseel, mis koosneb terve täiskasvanud doonori rasvkoest saadud inimese tüvirakkudest, mida seejärel kasvatakse (kultiveeritakse) laboris. Alofisel on saadaval viaalides kontsentratsiooniga  $5 \times 10^6$  rakku milliliitri kohta, millest igaüks sisaldab 6 ml, s.o  $30 \times 10^6$  rakku viaali kohta.
- Rakkude säilitamiseks kasutatakse kahte abiainet: üks on vedelik nimega Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, DMEM), mis sisaldab rakkude toitaineid (aminohapped, vitamiinid, soolad ja süsivesikud) ja teine on inimese albumiin, mis on inimkehas esinev loomulik valk.

## **Kuidas Alofisel välja näeb ja missugune on pakendi sisu**

Alofisel on süstesuspensioon. Tarnimise ajal võivad rakud olla viaalide põhja settinud, moodustades sademe, ja need tuleb resuspendeerida. Pärast rakkude resuspendeerimist (õrna koputamise abil) on Alofisel valge kuni kollakas homogeenne suspensioon.

Alofiseli tarnitakse patsiendile individuaalselt. Alofiseli üksikannus sisaldub neljas pappkarbis olevas klaasviaalis, millest igaühes on 6 ml Alofiseli.

## **Müügiloo hoidja**

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

## **Tootja**

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

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

### Manustamiseelne ettevalmistus

Alofiseli ei tohi filtreerida ega manustada nõelaga, mis on peenem kui 22 G. Vahetult enne manustamist tuleb Alofisel resuspendeerida koputades kergelt viaali põhjale ja vältides mullide moodustumist, kuni saadakse homogeenne suspensioon.

### Manustamine

*Vahetult enne Alofiseli manustamist tuleb fistlite kanaleid järgmiselt töödelda:*

- a) Kui paigaldatud on *setonid*, tuleb need eemaldada.
- b) Tuvastage sisemiste avade asukohad. Selleks on soovitatav süstida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus läbi välimiste avade, kuni see väljub läbi sisemiste avade. Mis tahes muu aine (nt vesinikperoksiid, metüleensinine, joodi lahus või hüpertooniline glükoosilahus) süstimine läbi fistli kanali ei ole lubatud, kuna need ained seavad ohtu süstitavate rakkude elujõulisuse (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- c) Tehke kõigile fistli kanalitele metallkütiga jõuline küreataž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele.
- d) Õmbluste abil sulgeda sisemised avad.

*Pärast fistli kanalite töötlemist tuleb Alofiseli manustada kahe järgmise sammu kohaselt:*

1. Ettevalmistamine
  - a) Uuesti tuleb veenduda Alofiseli kõlblikkusaja kehtivuses, misjärel võib viaalid välispakendist välja võtta.
  - b) Resuspendeerige rakud, koputades kergelt viaalide põhja, kuni saate homogeenne suspensiooni, vältides samas mullide moodustumist. Igat viaali tuleb kasutada kohe pärast resuspendeerimist, et vältida rakkude uuesti settimist.
  - c) Eemaldage viaalilt kork, pöörake õrnalt viaal tagurpidi ja tõmmake kogu sisu õrnalt tavapärase nõelaga mitte peenemaga kui 22G süstlasse (vt lõik 4.4).
  - d) Soovitud süstimiskohtadeni ulatumiseks asendage nõel pikema nõelaga, mis ei tohi samuti olla peenem kui 22G. Vajalik on nt spinaalanesteesia nõel, mille pikkus on umbes 90 mm.
  - e) Korrake samme b, c ja d iga viaali korral üksteise järel pärast eelneva viaali rakkude süstimist.
2. Süstimine  
Sisemiste avade jaoks tuleb kasutada kahte viaali ja kahte ülejäänud viaali süstimiseks (välimiste avade kaudu) piki fistli kanali seinu. Veresoonesisese manustamise vältimiseks tuleb süstla kolbi kergelt tagasi tõmmata vahepealt pärast nõela otsa ettenähtud süstekohta sisestamist.
  - a) Süstimine fistli kanalite siseavade ümber: sisestage nõel läbi päraku ja toimige järgmiselt:
    - Kui on vaid üks sisemine ava, süstige mõlema viaali sisu (üksteise järel) väikeste kogumitena üksikut sisemist ava ümbritsevasse koesse.
    - Kui on kaks sisemist ava, süstige kahest viaalidest esimese viaali sisu väikeste kogumitena ühte sisemist ava ümbritsevasse koesse. Seejärel süstige teise viaali sisu väikeste kogumitena teist sisemist ava ümbritsevasse koesse.



- b) Süstimine piki fistli kanali seinu: sisestage nõel läbi välimiste avade ja tehke fistli valendikus järgmised toimingud:
- Kui on vaid üks välimine ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu pindmiselt piki fistli kanali seina koesse, tekitades rakususpensiooni väikesed kogumikud.
  - Kui on kaks või kolm välimist ava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu võrdselt vastavate kanalite vahel.

Süstimine piki fistli kanali seinu tuleb teha vastavalt eelteadmistele fistlite kanalite anatoomia ja topoloogia kohta, mis on saadud fistli kirjeldamisel. Rakkude lekkimise vältimiseks veenduge, et rakke ei süstitaks fistli kanali valendikku.

Masseerige pehmelt välimisi avasid ümbritsevat piirkonda 20...30 sekundit ja katke välimised avad steriilse sidemega.

#### Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Alofiseliga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.