

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alofisel 5 x 10⁶ šūnu/ml suspensija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Alofisel (*darvadstrocel*) ir no pieaugušu cilvēku taukaudiem ekstrahētas, audzētas alogēnās mezenhīmas cilmes šūnas (audzētas taukaudu cilmes šūnas, *expanded adipose stem cells* — eASC).

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs flakons satur 30 x 10⁶ šūnu (eASC) 6 ml suspensijas, kas atbilst koncentrācijai 5 x 10⁶ šūnu/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām (injekcija)

Šūnu suspensija var nogulsnēties flakona apakšā, veidojot nogulsnes. Pēc saudzīgas atkārtotas suspensēšanas zāles ir balta līdz dzeltenīga, viendabīga suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Alofisel ir indicēts kompleksu perianālu fistulu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar neaktīvu/mazaktīvu lūmena Krona slimību, kad novērota neadekvāta fistulas atbildes reakcija uz vismaz vienu konvencionālo vai bioloģisko terapiju. Alofisel jālieto tikai pēc fistulu apstrādes (*skatīt 4.2. apakšpunktu*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Alofisel drīkst ievadīt tikai ārsts speciālists ar pieredzi tās saslimšanas diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurai Alofisel indicēts.

Devas

Viena darvadstrocela deva sastāv no 120 x 10⁶ šūnu, kas pildītas 4 flakonos. Katrā flakonā ir 30 x 10⁶ šūnu 6 ml suspensijā. Pilns 4 flakonu saturs jāievada, lai ārstētu ne vairāk par divām iekšējām atverēm un ne vairāk par trim ārējām atverēm. Tas nozīmē, ka ar 120 x 10⁶ šūnu devu iespējams ārstēt līdz pat trim fistulas kanāliem, kas atveras perianālajā zonā.

Alofisel atkārtotas ievadīšanas efektivitāte un drošums nav pierādīts.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dati par darvadstrocēla lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti, tomēr, ņemot vērā to, ka darvadstrocēls ir šūnu izcelsmes zāles, un tā lokālo ievades veidu, nav sagaidāms, ka darvadstrocēla ieguvuma un riska attiecība gados vecākiem pacientiem atšķirsies no tās, kas novērota gados jaunākiem pacientiem. Tādēļ devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Dati par darvadstrocēla lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Tomēr, ņemot vērā to, ka darvadstrocēls ir šūnu izcelsmes zāles, un tā lokālo ievades veidu, nav sagaidāms, ka darvadstrocēla ieguvuma un riska attiecība pacientiem ar aknu darbības traucējumiem atšķirsies no tās, kas novērota pacientiem bez aknu darbības traucējumiem. Tādēļ devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Dati par darvadstrocēla lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Tomēr, ņemot vērā to, ka darvadstrocēls ir šūnu izcelsmes zāles, un tā lokālo ievades veidu, nav sagaidāms, ka darvadstrocēla ieguvuma un riska attiecība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem atšķirsies no tās, kas novērota pacientiem bez nieru darbības traucējumiem. Tādēļ devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Darvadstrocēla drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Injicēšanai fistulas kanāla audos ķirurģiskos apstākļos ar anestēziju (vispārējo vai vietējo (skatīt 4.4. apakšpunktu)), kā aprakstīts tālāk.

Atbilstoši kompleksu perianālu fistulu ārstēšanas standartiem pirms ārstēšanas nepieciešams pacienta fistulu raksturojums. Ieteicams vismaz 2-3 nedēļas pirms ievadīšanas dienas veikt sagatavošanas operāciju, kurā (anestēzijā) tiek izpētīta fistulas anatomija (esošo fistulu un atveru skaits), topogrāfija (apjoms un saistība ar sfinkteri un citiem iegurnā muskuļiem) un iespējamās saistītās komplikācijas (piemēram, abscesi) un vai vietējā gļotādas slimība ir viegla vai neaktīva. Ieteicama aktīva visu fistulas kanālu kiretāža, izmantojot metāla kireti un īpašu uzmanību pievēršot iekšējo atveru zonai. Abscesa gadījumā nepieciešama incīzija un drenāža, un vajadzības gadījumā jāuzliek ligatūra saskaņā ar standarta ķirurģiskajām procedūrām. Pirms tiek ieplānota Alofisel ievadīšana, ķirurgam jāpārlicinās, ka nav abscesu.

Tieši pirms Alofisel ievadīšanas fistulas kanāli jāapstrādā atbilstoši tālāk sniegtajiem norādījumiem.

- a) Jānoņem ligatūras, ja tādas uzliktas.
- b) Identificēt iekšējo atveru atrašanās vietu. Ieteicams caur ārējām atverēm injicēt 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tas izplūst caur iekšējām atverēm. Nekādu citu vielu, piemēram, ūdeņraža peroksīdu, metilēnzilo, joda šķīdumu vai hipertonusu glikozes šķīdumu, injicēt fistulas kanālos nedrīkst, jo šie līdzekļi apdraud injicējamo šūnu dzīvotspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).
- c) Izmantojot metāla kireti, veikt aktīvu visu fistulu kanālu kiretāžu, īpašu uzmanību jāpievērš iekšējo atveru zonām.
- d) Noslēgt iekšējās atveres, uzliekot šuves.

Pēc fistulu kanālu apstrādes jāievada Alofisel atbilstoši tālāk norādītajām divām darbībām.

1. Sagatavošana
 - a) Atkārtoti jāpārbauda Alofisel derīguma termiņš, tad flakoni ir jāizņem no ārējā iepakojuma.

- b) Atkārtoti jāsuspendē šūnas, viegli uzsitot pa flakonu pamatni, līdz izveidojas viendabīga suspensija, nepieļaujot burbuļu veidošanos. Katrs flakons jāizmanto tūlīt pēc atkārtotas suspendēšanas, lai nepieļautu šūnu atkārtotu nogulsnēšanos.
- c) Noņemt flakonam vāciņu, saudzīgi apgriezti apgriezti flakonu otrādi un uzmanīgi ievilkt visu saturu, izmantojot šļirci ar parastu adatu, kas nav tievāka par 22G (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- d) Nomainīt adatu ar garāku adatu, arī ne tievāku par 22G, lai aizsniegtu paredzētās injekcijas vietas. Piemēram, nepieciešama aptuveni 90 mm gara spinālās anestēzijas adata.
- e) Kad šūnas no viena flakona ir injicētas, jāatkārto (b), (c) un (d) darbības ar katru flakonu pēc kārtas.

2. Injicēšana

Divi no flakoniem jāizmanto iekšējām atverēm un pārējie divi injicēšanai gar fistulas kanālu sienām (caur ārējām atverēm). Pēc adatas gala ievadīšanas katrā paredzētās injekcijas vietā nedaudz jāatvelk šļirces saturs, lai izvairītos no ievadīšanas asinsvados.

- a) Injekcija fistulas kanālu iekšējo atveru apvidū: adata jāievada caur anālo atveri un tad jārīkojas šādi:
 - ja ir tikai viena iekšējā atvere, jāinjicē abu flakonu saturs (vienu pēc otra) mazos depoziētos audos ap vienīgo iekšējo atveri;
 - ja ir divas iekšējās atveres, jāinjicē pirmā flakona saturs mazos depoziētos audos ap vienu iekšējo atveri. Pēc tam jāinjicē otra flakona saturs audos ap otru iekšējo atveri, veidojot nelielus šūnu suspensijas depoziētus.
- b) Injicēšana gar fistulas kanālu sienām: jāievada adata caur ārējām atverēm un no fistulas lūmena iekšpusēs:
 - ja ir tikai viena ārējā atvere, atsevišķi jāievada katra atlikušā flakona saturs virspusēji audu sienās gareniski gar fistulas kanāliem, veidojot mazus šūnu suspensijas depoziētus;
 - ja ir divas vai trīs ārējās atveres, vienādās devās jāinjicē atlikušo divu flakonu saturs starp saistītajiem kanāliem.

Injicēšana gar fistulas kanālu sienām jāveic, pamatojoties uz iepriekšējām zināšanām par fistulas kanālu anatomiju un topoloģiju, kas iegūtas fistulas raksturošanas laikā. Jāpārlicinās, ka šūnas netiek injicētas fistulas kanālu lūmenā, lai nepieļautu šūnu noplūdi.

Maigi jāmasē zona ap ārējām atverēm 20–30 sekundes un jāuzliek tām sterili pārsēji.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, liellopu serumu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāpiemēro šūnas saturošas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds, uzvārds ir jāsaģlabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Vispārīgi

Alofisel var saturēt ļoti mazu daudzumu vai nu gentamicīna, vai benzilpenicilīna un streptomicīna. Tas jāņem vērā pacientiem ar zināmu jutību pret šo antibiotiku klasēm.

Vietējā anestēzija nav ieteicama, jo nav zināma vietējās anestēzijas ietekme uz injicētajām šūnām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izņemot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, citas vielas (piemēram, ūdeņraža peroksīdu, metilēnzilo, joda šķīdumu vai hipertonsko glikozes šķīdumu) (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu) nedrīkst injicēt caur fistulas kanāliem pirms Alofisel injicēšanas, tās laikā vai pēc tam, jo tas var apdraudēt šūnu dzīvotspēju un līdz ar to var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti.

Alofisel nedrīkst ievadīt, izmantojot par 22G tievāku adatu. Tievākas adatas var izraisīt šūnu sagraušanu injekcijas laikā un var apdraudēt šūnu dzīvotspēju, līdz ar to var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti.

Infekcijas izraisītāju pārvešana

Tā kā Alofisel ir dzīvu cilmes šūnu terapija, to nedrīkst sterilizēt, pastāv infekcijas izraisītāju pārvešanas risks, lai arī risks tiek vērtēts kā zems un ražošanas laikā kontrolēts. Tādēļ, veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada darvadstocelu, ir jākontrolē, vai pacientam pēc ārstēšanas nerodas infekcijas pazīmes un simptomi un, ja nepieciešams, tie atbilstoši jāārstē.

Reakcijas uz apstrādi

Fistulu apstrāde tiek saistīta ar proktalģiju un sāpēm, kas saistītas ar procedūru (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri ārstēti ar Alofisel, nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vivo mijiedarbības pētījumi nav veikti.

In vitro mijiedarbības pētījumi liecina, ka šūnu dzīvotspēju un Alofisel imūnmodulējošo funkciju neietekmē klīniski nozīmīga Krona slimības konvencionālās terapijas zāļu (infliksīmabs, metotreksāts un azatioprīns) koncentrācija.

Izņemot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, citas vielas (piemēram, ūdeņraža peroksīdu, metilēnzilo, joda šķīdumu vai hipertonsko glikozes šķīdumu) (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.4. apakšpunktu) nedrīkst injicēt caur fistulas kanāliem, kā arī nav ieteicama vietējās anestēzijas lietošana, jo nav zināma ietekme uz injicētajām šūnām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par darvadstocela lietošanu grūtniecības laikā nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Darvadstocelu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai darvadstocels izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Alofisel jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Darvadstrocels neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās ārstēšanas laikā radušās nevēlamās blakusparādības bija anāls abscess (Alofisel: 19,4% pacientu; kontroles grupa: 13,7% pacientu), proktalģija (Alofisel: 14,6% pacientu; kontroles grupa: 11,8% pacientu) un anāla fistula (Alofisel: 10,7% pacientu; kontroles grupa: 7,8% pacientu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tālāk norādītais nevēlamo blakusparādību uzskaitījums pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas perioda pieredzi, un tiek norādīts atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Nevēlamo blakusparādību novērošanas biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Anāls abscess
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Proktalģija*
	Bieži	Anāla fistula
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar procedūru saistītas sāpes*

*Apstrādes izraisītas reakcijas, kas parādās līdz septiņu dienu laikā pēc fistulas sagatavošanas, lai ievadītu terapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Anāls abscess

Līdz 52. nedēļai 20 (19,4%) un 14 (13,7%) pacientiem izveidojās 21 un 19 anāli abscesi attiecīgi Alofisel un kontroles grupā, no kuriem 4 un 5 anāli abscesi attiecīgajās grupās (3,9% pacientu abās grupās) bija smagas pakāpes. Līdz 104. nedēļai 15 (14,6%) un 8 (7,8%) pacientiem izveidojās 15 un 9 smagi anāli abscesi attiecīgi Alofisel un kontroles grupā.

Proktalģija

Līdz 52. nedēļai 15 (14,6%) un 12 (11,8%) pacientiem radās 20 un 17 proktalģijas gadījumi attiecīgi Alofisel un kontroles grupā, neviens no proktalģijas gadījumiem nevienā grupā nebija smags līdz pat 104. nedēļai. Alofisel grupā nebija neviena pacienta ar smagu proktalģiju, un kontroles grupā bija 3,9% pacientu ar 4 proktalģijas gadījumiem.

Anāla fistula

Līdz 52. nedēļai 11 (10,7%) un 8 (7,8%) pacientiem izveidojās 12 un 8 anālas fistulas attiecīgi Alofisel un kontroles grupā, neviena no tām nebija smaga. Līdz 104. nedēļai 5 (4,9%) un vienam ($< 1,0\%$) pacientam izveidojās 5 un 1 nopietna anāla fistula attiecīgi Alofisel un kontroles grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par Alofisel pārdozēšanu nav pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX08.

Darbības mehānisms

Darvadstrocels satur audzētas taukaidu cilmes šūnas (*expanded adipose stem cells*, eASC), kas rada imūnmodulējošu un pretiekaisuma iedarbību iekaisuma vietās.

Anālās fistulas parasti izpaužas kā plīsumi, kas iestiepjas zarnu lūmenā un perianālās ādas virsmā, un tām raksturīgs vietējs iekaisums, ko saasina bakteriālas infekcijas un fekāls piesārņojums. Iekaisuma zonā notiek aktivētu limfocītu infiltrācija un iekaisuma citokīnu vietēja izdalīšanās.

Iekaisuma citokīni, konkrēti aktivēto imūno šūnu izdalītie IFN- γ (t.i., limfocīti), aktivē eASC. Pēc aktivēšanas eASC vājina aktivēto limfocītu proliferāciju un mazina iekaisumu veicinošo citokīnu izdalīšanos. Šī imūnregulējošā darbība mazina iekaisumu, kas var veicināt ap fistulas kanālu esošo audu dzišanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

ADMIRE-CD pētījumā 63/103 ar eASC ārstētās pacientu populācijas tika analizētas, lai noteiktu donorspecifiskās antivielas (DSA) sākotnējā stāvoklī un 12. nedēļā. 12. nedēļā 23/63 (36%) pacientiem tika novērota antidonoru antivielu veidošanās. No pacientiem, kam 12. nedēļā veidojās DSA, 7/23 (30%) vairs nebija DSA līdz 52. nedēļai. *De novo* DSA veidošanās trūkums tika novērots laikā no 12. nedēļas līdz 52. nedēļai. Analizētajā apakšgrupā līdz pat 52. nedēļai netika novērota saistība starp DSA rezultātiem un drošumu vai efektivitāti.

Klīniskā efektivitāte

Alofisel efektivitāte tika vērtēta ADMIRE-CD pētījumā. Tas bija randomizēts, dubultakls, paralēlu grupu, placebo kontrolēts, daudzcentru klīniskais pētījums, lai novērtētu Alofisel efektivitāti un drošumu kompleksu perianālu fistulu ārstēšanai pacientiem ar Krona slimību.

Kopā tika randomizēti 212 pacienti, un 205 pacienti saņēma lokālu darvadstrocēla 120×10^6 šūnu vai placebo injekciju attiecībā 1:1. Pacientiem bija drenējošas, kompleksas perianālas fistulas ar neadekvātu atbildes reakciju uz vismaz vienu no šādām terapijām: antibiotikas, imūndepresanti vai anti-TNF. Pētījuma laikā bija atļauts vienlaicīgi lietot stabilas imūnsupresantu (18% pacientu) vai anti-TNF (33%), vai abus (28%) devas.

Primārais mērķa kritērijs bija kombinētā remisija 24. nedēļā pēc pētījuma terapijas, kas tika definēta kā visu ārstēto fistulu klīniska noslēgšanās (drenāžas neesamība par spīti maigai saspiešanai ar pirkstiem) un sakopojumu neesamība (> 2 cm), ko apstiprina maskēts centrāls MRI. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji tika definēti kā klīniskā remisija (visu ārstēto fistulu klīniska noslēgšanās)

un atbildes reakcija (vismaz 50% visu ārstēto fistulu klīniska noslēgšanās) 24. nedēļā. Turklāt līdz 52. nedēļai tika veikta ilgtermiņa novērošana.

	Alofisel grupa (Alofisel+aprūpes standarts*) N = 103	Kontrolgrupa (Placebo+aprūpes standarts*) N = 102	P vērtība
Kombinēta remisija 24. nedēļā (% pacientu)	52	35	0,019
Kombinēta remisija 52. nedēļā (% pacientu)	56	38	0,009

* Ietver abscesa drenāžu, ligatūras uzlikšanu/noņemšanu, kiretāžu, iekšējo atveru šūšanu un medicīnisko aprūpi.

Galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti liecina, ka pacientu ar klīnisko remisiju īpatsvars 24. nedēļā bija 55% Alofisel grupā un 42% kontroles grupā ($p = 0,052$), un attiecīgie atbildes reakcijas rādītāji bija 69% un 55% ($p = 0,039$).

Pacientu ar klīnisko remisiju īpatsvars 52. nedēļā bija 59% Alofisel grupā un 41% kontroles grupā ($p = 0,012$), un attiecīgie atbildes reakcijas rādītāji bija 66% un 55% ($p = 0,114$). Ierobežotam pacientu skaitam, kas tika novērots līdz 104. nedēļai, klīniskā remisija 104. nedēļā bija 56% Alofisel grupā un 40% kontroles grupā.

Alofisel grupā tādu pacientu skaits, kuriem bija kombinēta remisija 24. nedēļā un attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 2,9% (3/103), savukārt tādu pacientu skaits, kuriem nebija kombinētas remisijas 24. nedēļā un pēc tam attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 9,7% (10/103).

Kontroles grupā tādu pacientu skaits, kuriem bija kombinēta remisija 24. nedēļā un attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 4,9% (5/102), savukārt tādu pacientu skaits, kuriem nebija kombinētas remisijas 24. nedēļā un pēc tam attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 2,9% (3/102).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus zālēm Alofisel vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās anālās fistulas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Darvadstrocela raksturs un paredzētais klīniskais lietojums ir tāds, ka konvencionāli farmakokinētikas pētījumi (uzsūkšanās, izkļiede, metabolisms un eliminācija) nav piemērojami.

Tika veikti bioizkļiedes pētījumi preklīniskajos modeļos ar mērķi novērtēt eASC noturību injekcijas vietā un to iespējamo migrāciju citos audos vai orgānu sistēmās. Pēc perianālas un intrarektālas cilvēka eASC injicēšanas žurkām bez aizkrūts dziedzeru, šūnas tika atrastas taisnajā un tukšajā zarnā injekcijas vietā vismaz 14 dienas un vairs nebija atrodamas pēc 3 mēnešiem. eASC nebija atrodamas nevienos audos, kas tika analizēti pēc 3 mēnešiem vai 6 mēnešiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi darvadstrocelam nav veikti, jo preklīniskie bioizkļiedes pētījumi nenorādīja ne uz eASC migrāciju, ne integrāciju reproduktīvos orgānos pēc eASC ievadīšanas dažādos veidos.

Šūnu ģenētiskās stabilitātes *ex vivo* ekspansija tika novērtēta *in vitro* bez jebkādas norādes par kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dulbeko (Dulbecco) modificēta Īgla (Eagle) barotne (DMEM) (satur aminoskābes, vitamīnus, sāļus un ogļhidrātus).
Cilvēka albumīns.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

72 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Vienmēr uzglabāt zāles ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma, un sūtīšanas konteinerā līdz ievadīšanas brīdim, lai saglabātu nepieciešamo temperatūru.

Glabāt konteineru drošā attālumā no karstuma un tiešiem gaismas avotiem.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Neapstarot un nesterilizēt citādā veidā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

I tipa stikla flakons. Katrā flakonā ir 6 ml eASC suspensijas, un tas ir noslēgts ar gumijas aizbāzni un vāciņu ar noņemamu virsmu. Flakoni ir ievietoti kartona kastē.

Iepakojuma lielums: 4 flakoni

1 deva sastāv no 4 flakoniem pa 6 ml (kopā 24 ml).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Alofisel nedrīkst filtrēt vai ievadīt, izmantojot par 22G tievāku adatu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tieši pirms lietošanas Alofisel nepieciešams atkārtoti suspendēt, viegli uzsitot pa flakona pamatni, līdz izveidojas viendabīga suspensija, nepieļaujot burbuļu veidošanos. Papildu informāciju par Alofisel lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Norādījumi par atkritumu likvidēšanu

Ar neizlietotām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar Alofisel (cietie un šķīdrie atkritumi), ir jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi, saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1261/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 23. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

TIGENIX, S.A.U.

C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

TIGENIX, S.A.U.

C/ Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spānija

Takeda Ireland Ltd.

Grange Castle Business Park, Dublin 22, D22 XR57, Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Alofisel laišanas tirgū katrā dalībvalstī Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento institūciju par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļos, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem. Izglītojošās programmas mērķis ir sniegt informāciju par zāļu pareizu ievadīšanu, lai samazinātu ārstēšanas kļūdu risku un vairotu informētību par iespējamo infekcijas izraisītāju pārnesi.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tirgo Alofisel, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu rīkoties ar Alofisel un to ievadīt, būtu pieejama izglītojošā pakete veselības aprūpes speciālistiem.

- **Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajam izglītojošam materiālam jāietver:**
 - zāļu apraksts,
 - pamācība farmaceitiem ar norādījumiem par atbilstošu Alofisel saņemšanu un uzglabāšanu,
 - video pamācība ķirurgiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas iesaistīti Alofisel sagatavošanas un ievadīšanas procedūrā,
 - pamācība ķirurgiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem ar ievadīšanas metodes aprakstu,
 - pamācība veselības aprūpes speciālistiem, kurā sniegta informācija par mikrobioloģiskā piesārņojuma potenciālu un norādījumi rīcībai pozitīvas kultūras identificēšanas gadījumā.
- Tiem jāietver šādi galvenie elementi:
 - būtiska informācija par ārstēšanas kļūdu risku un iespējamo infekcijas izraisītāju pārvešanu, kā arī sīkāka informācija par to, kā to mazināt, ieskaitot saņemšanas, uzglabāšanas un ievadīšanas norādījumus (t.i., par fistulas apstrādi, sagatavošanu un injicēšanu),
 - norādījumi, kā rīkoties ārstēšanas kļūdu un infekcijas izraisītāju pārvešanas gadījumos.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai novērotu Alofisel efektivitāti, RAĪ jāiesniedz III fāzes, randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta pētījuma Cx601-0303, kas pēta vienas Cx601 devas ievadīšanu kompleksu perianālu fistulu ārstēšanai pacientiem ar Krona slimību, rezultāti.	Galīgais ziņojums EZA: 2024. gada 1./2. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ALOFISEL 5 x 10⁶ šūnu/ml suspensija injekcijām
darvadstrocel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 30 x 10⁶ šūnas 6 ml suspensijas.
Šīs zāles satur cilvēku izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: Dulbeko (Dulbecco) modificēta Īgla (Eagle) barotne (DMEM) un cilvēka albumīns. **Stikāku** informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām

1 deva sastāv no 4 flakoniem pa 6 ml (kopā 24 ml)

30 x 10⁶ šūnas/ 6 ml

4 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Vienmēr uzglabāt zāles ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma, un sūtīšanas konteinerā līdz ievadīšanas brīdim, lai saglabātu nepieciešamo temperatūru.

Neapstarot un nesterilizēt citādā veidā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1261/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojama.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
STIKLA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ALOFISEL 5 x 10⁶ šūnu/ml injekcija
darvadstrocel

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 x 10⁶ šūnu/6 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Alofisel 5 x 10⁶ šūnu/ml suspensija injekcijām darvadstrocel

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai ķirurgam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ķirurgu vai ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Alofisel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Alofisel lietošanas
3. Kā Alofisel tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Alofisel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Alofisel un kādam nolūkam to lieto

Alofisel aktīvā sastāvdaļa ir darvadstrocelis, kas sastāv no cilmes šūnām, kas iegūtas no veselu pieaugušu donoru taukaudiem (tā sauktās alogēnās cilmes šūnas) un pēc tam audzētas laboratorijā. Pieaugušu cilvēku cilmes šūnas ir īpašs šūnu veids, kas atrodams daudzos pieaugušo audos un kuru galvenais uzdevums ir labot tos audus, kuros tās atrodas.

Alofisel ir zāles, ko lieto kompleksu perianālu fistulu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar Krona slimību (slimība, kas izraisa zarnu iekaisumu), kad citi slimības simptomi tiek kontrolēti vai ir vieglā formā. Perianālās fistulas ir patoloģiski kanāli, kas savieno apakšējo zarnu daļas (taisno zarnu un tūpli) un ādu tūpļa apvidū, veidojot vienu vai vairākas atveres tūpļa tuvumā. Perianālās fistulas tiek aprakstītas kā kompleksas, ja tām ir vairāki kanāli un atveres, ja tās iestiepjas dziļi Jūsu ķermenī vai ja tās saistītas ar citām komplikācijām, piemēram, strutu veidošanos (inficēts šķidrums, ko sauc arī abscesu). Perianālās fistulas var izraisīt sāpes, kairinājumu un strutu izdalīšanos caur atverēm ādā.

Alofisel lieto, ja atbildes reakcija uz iepriekšējo ārstēšanu nav bijusi pietiekami laba. Injicējot tuvu perianālām fistulām, Alofisel mazina iekaisumu, palielinot fistulas dzīšanas iespējamību.

2. Kas Jums jāzina pirms Alofisel lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot Alofisel šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret darvadstrocelu, liellopu serumu vai kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Alofisel lietošanas konsultējieties ar ārstu vai ķirurgu.

Alofisel var saturēt ļoti mazu daudzumu vai nu gentamicīna, vai benzilpenicilīna un streptomicīna (antibiotikas). Tas jāņem vērā, ja Jums ir alerģija pret šīm antibiotikām, jo šīs antibiotikas tiek izmantotas šo zāļu ražošanā.

Alofisel ir dzīvu šūnu terapija, tādēļ galaproduktu nedrīkst sterilizēt. Zāles tiek pārbaudītas dažādos to ražošanas posmos, lai nodrošinātu, ka tajās nav infekcijas. Tā kā pēdējā pārbaude notiek tieši pirms Alofisel sūtīšanas uz slimnīcu, brīdī, kad tās lietojat, šīs pēdējās pārbaudes rezultāti nav zināmi. Ja notiks mazticamais un rezultāti uzrādīs infekciju, Jūs ārstējošā komanda tiks par to informēta un pateiks Jums, vai vajadzīgas kādas laboratoriskas analīzes vai infekcijas ārstēšana. Ja pēc procedūras jūtaties slikti vai Jums ir drudzis, lūdzu, pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu.

Pirms Alofisel saņemšanas Jums tiks veikta fistulu sagatavošana. Jums var rasties sāpes taisnajā zarnā vai tūpļa rajonā, kā arī sāpes pēc fistulas sagatavošanas.

Pēc Alofisel saņemšanas neziedojiet asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, ja tās lieto bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu/ķirurgu. Ārstēšana ar Alofisel nav ieteicama grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstējoties ar Alofisel, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Alofisel iedarbība uz sievietēm, kuras baro ar krūti, nav zināma un tas var kaitēt zīdaiņim, kas tiek barots ar krūti. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt Alofisel lietošanu, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu mātei no Alofisel lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Alofisel ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot darbarīkus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā Alofisel tiek lietots

Alofisel Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Iespējams, ka Jūs jau konsultējāties ar ķirurgu 2 - 3 nedēļas pirms Alofisel ievadīšanas. Turpmāk minētā informācija attiecas uz dienu, kad Alofisel tiek ievadīts.

Alofisel injicē ķirurgs fistulas kanāla audos.

Ieteicamā deva ir 4 flakoni pa 6 ml (120 x 10⁶ šūnu).

Pirms ārstēšanas ar Alofisel Jūs saņemsiet anestēziju.

Pēc anestēzijas (vispārējās vai vietējās) iedarbošanās ķirurgs:

- sagatavos fistulas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu un noņems visus rētaudus;
- aizsūs fistulu iekšējās atveres;
- injicēs Alofisel. Puse devas tiks injicēta audos ap fistulas iekšējo atveri, un puse devas – audu sienās gar fistulām;

- 20-30 sekundes maigi masēs zonu, kur fistula atveras ādā tūpļa tuvumā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai ķirurgam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas no Alofisel terapijas blakusparādībām ir saistītas ar fistulu sagatavošanas procesu. Parasti šīs blakusparādības ir visai vieglas un izzūd nākamajās dienās pēc fistulas procedūras. Šīs blakusparādības var novērot līdz septiņām dienām pēc procedūras.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 pacientiem):

- anāls abscess,
- anāla fistula,
- proktalģija (sāpes taisnajā zarnā vai tūplī),
- ar procedūru saistītas sāpes (sāpes pēc fistulas sagatavošanas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai ķirurgu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Alofisel

Turpmāk norādītā informācija ir domāta tikai ārstiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes.

Uzglabāt temperatūrā starp 15 °C un 25 °C

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Vienmēr uzglabāt zāles kartona kastē, lai pasargātu no gaismas un mitruma, un sūtīšanas konteinerā līdz ievadīšanas brīdim, lai saglabātu nepieciešamo temperatūru.

Alofisel nedrīkst apstarot vai citādi sterilizēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Alofisel satur

- Aktīvā viela ir darvadstrocels, kas sastāv no cilvēka cilmes šūnām, kas iegūtas no vesela pieauguša donora taukaudiem un pēc tam audzētas (pavairotas) laboratorijā un nodrošinātas koncentrācijā 5×10^6 šūnu mililitrā; katrs flakons satur 6 mililitrus, t.i., 30×10^6 šūnu.
- Šūnu glabāšanai tiek izmantotas divas palīgvielas: viena ir šķidrums, ko sauc par Dulbeko (Dulbecco) modificētu Īgla (Eagle) barotni un kas satur šūnām nepieciešamās barības vielas (aminoskābes, vitamīnus, sāļus un ogļhidrātus), un otra ir cilvēka albumīns, kas ir dabīga olbaltumviela un atrodama cilvēka ķermenī.

Alofisel ārējais izskats un iepakojums

Alofisel ir suspensija injekcijām. Transportēšanas laikā šūnas var nogulsnēties flakona apakšā, un, iespējams, būs vajadzīga atkārtota suspendēšana. Pēc šūnu atkārtotas suspendēšanas (maigi uzsitot ar roku) Alofisel ir balta līdz dzeltenīga, viendabīga suspensija.

Alofisel tiek piegādāts katram pacientam atsevišķi. Atsevišķa Alofisel deva sastāv no 4 stikla flakoniem, kas ievietoti kartona kastē, un katrs flakons satur 6 mililitrus Alofisel.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

Jāpiemēro šūnas saturošas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds, uzvārds ir jā saglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Alofisel nedrīkst filtrēt, nedz arī ievadīt, izmantojot par 22G tievāku adatu. Tieši pirms lietošanas, atkārtoti jāsuspendē šūnas, viegli uzsitot pa flakonu pamatni, līdz izveidojas viendabīga suspensija, nepieļaujot burbuļu veidošanos.

Lietošana

Tieši pirms Alofisel ievadīšanas fistulas kanāli jāapstrādā atbilstoši tālāk sniegtajiem norādījumiem.

- a) Jānoņem ligatūras, ja tādas uzliktas.
- b) Identificēt iekšējo atveru atrašanās vietu. Ieteicams caur ārējām atverēm injicēt 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tas izplūst caur iekšējām atverēm. Nekādu citu vielu, piemēram, ūdeņraža peroksīdu, metilēnzilo, joda šķīdumu vai hipertonusu glikozes šķīdumu, injicēt fistulas kanālos nedrīkst, jo šie līdzekļi apdraud injicējamo šūnu dzīvotspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).
- c) Izmantojot metāla kireti, veikt aktīvu visu fistulu kanālu kiretāžu, īpaša uzmanība jāpievērš iekšējo atveru zonām.
- d) Noslēgt iekšējās atveres, uzliekot šuves.

Pēc fistulu kanālu apstrādes jāievada Alofisel, atbilstoši tālāk norādītajām divām darbībām.

1. Sagatavošana
 - a) Atkārtoti jāpārbauda Alofisel derīguma termiņš, tad flakoni ir jāizņem no ārējā iepakojuma.
 - b) Atkārtoti jāsuspendē šūnas, viegli uzsitot pa flakonu pamatni, līdz izveidojas viendabīga suspensija, nepieļaujot burbuļu veidošanos. Katrs flakons jāizmanto tūlīt pēc atkārtotas suspendēšanas, lai nepieļautu šūnu atkārtotu nogulsēšanos.
 - c) Noņem flakonam vāciņu, saudzīgi apgriez flakonu otrādi un uzmanīgi ievilk visu saturu, izmantojot šļirci ar parastu adatu, kas nav tievāka par 22G (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - d) Nomainīt adatu ar garāku adatu, arī ne tievāku par 22G, lai aizsniegtu paredzētās injekcijas vietas. Piemēram, nepieciešama aptuveni 90 mm gara spinālās anestēzijas adata.
 - e) Kad šūnas no viena flakona ir injicētas, jāatkārto (b), (c) un (d) darbības ar katru flakonu pēc kārtas.
2. Injicēšana
Divi no flakoniem jāizmanto iekšējām atverēm un pārējie divi injicēšanai gar fistulas kanālu sienām (caur ārējām atverēm). Pēc adatas gala ievadīšanas katrā paredzētās injekcijas vietā nedaudz jāatvelk šļirces saturs, lai izvairītos no ievadīšanas asinsvados.
 - a) Injekcija fistulas kanālu iekšējo atveru apvidū: adata jāievada caur anālo atveri un tad jārikojas šādi:
 - ja ir tikai viena iekšējā atvere, jāinjicē abu flakonu saturs (vienu pēc otra) mazos depoziņos audos ap vienīgo iekšējo atveri;
 - ja ir divas iekšējās atveres, jāinjicē pirmā flakona saturs mazos depoziņos audos ap vienu iekšējo atveri. Pēc tam jāinjicē otra flakona saturs audos ap otru iekšējo atveri, veidojot nelielus šūnu suspensijas depoziņus.

- b) Injicēšana gar fistulas kanālu sienām: jāievada adatu caur ārējām atverēm un no fistulas lūmena iekšpusē:
- ja ir tikai viena ārējā atvere, atsevišķi jāievada katra atlikušā flakona saturs virspusēji audu sienās gareniski gar fistulas kanāliem, veidojot mazus šūnu suspensijas depozītus;
 - ja ir divas vai trīs ārējās atveres, vienādās devās jāinjicē atlikušo divu flakonu saturs starp saistītajiem kanāliem.
- Injicēšana gar fistulas kanālu sienām jāveic, pamatojoties uz iepriekšējām zināšanām par fistulas kanālu anatomiju un topoloģiju, kas iegūtas fistulas raksturošanas laikā. Jāpārlicinās, ka šūnas netiek injicētas fistulas kanālu lūmenā, lai nepieļautu šūnu noplūdi.

Maigi jāmasē zonu ap ārējām atverēm 20-30 sekundes un jāuzliek tām sterili pārsēji.

Norādījumi par atkritumu likvidēšanu

Ar neizlietotām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar Alofisel (cietie un šķīdrie atkritumi), ir jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi, saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem.