

**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 miljoni šūnu/ml suspensija injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1. Vispārējs apraksts

Darvadstrocelis (*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 suspensiju ar 30 miljoniem šūnu (eASC) 6 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 5 miljoni šūnu/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.

Šūnu suspensija var nogulsnēties flakona apakšā, veidojot nogulsnes. Pēc saudzīgas atkārtotas suspendēšanas 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, kam Alofisel indicēts.

#### Devas

Viena Alofisel deva sastāv no 120 miljoniem šūnu, kas pildītas 4 flakonos. Katrā flakonā ir 30 miljoni 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 miljonu šūnu devu iespējams ārstēt līdz pat trim fistulas kanāliem, kas atveras perianālajā zonā.

Alofisel atkārtotas ievadīšanas efektivitāte un drošums nav noteikts.

## Īpašas populācijas

### *Gados vecāki pacienti*

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

### *Aknu vai nieru darbības traucējumi*

Dati par darvadstrocela lietošanu pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav pieejami, tomēr, ņemot vērā to, ka darvadstroceļš ir šūnu izcelsmes zāles, un tā lokālo ievades veidu, nav sagaidāms, ka darvadstrocela ieguvumu un riska attiecība pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem atšķirsies no tās, kas novērota pacientiem bez nieru vai aknu darbības traucējumiem. Līdz ar to nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem.

### *Pediātriskā populācija*

Darvadstrocela 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 pārvaldības standartiem pirms ārstēšanas nepieciešams pacienta fistulu raksturojums. Ieteicams vismaz 2-3 nedēļas pirms ievadīšanas dienas veikt operāciju sagatavošanai, kurā (anestēzijā) tiek pētīta fistulas anatomija (esošo fistulu un atveru skaits), topogrāfija (apjoms un saistība ar sfinkteri un citiem iegurņa muskuļiem) un iespējamās saistītās komplikācijas (piemēram, abscesi) un vai vietējā gļotādas slimība ir viegla vai neaktīva. Ieteicama spēcīga 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 parastajām ķirurģiskajām procedūrām. Pirms tiek ieplānota Alofisel lietošana, ķirurgam jāpārlicinās, ka nav abscesu.

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

- a) Jānoņem ligatūras, ja tādas uzliktas;
- b) identificējiet iekšējo atveru atrašanās vietu. Ieteicams caur ārējām atverēm injicēt 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tas izplūst caur iekšējām atverēm. Nav atļauta nekādu citu vielu, piemēram, ūdeņraža peroksīda, metilēnzilā, joda šķīdumu vai hipertonusu glikozes šķīdumu, injicēšana caur fistulas kanāliem, jo šie līdzekļi apdraud injicējamo šūnu dzīvotspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu);
- c) izmantojot metāla kireti, veiciet spēcīgu visu fistulu kanālu kiretāžu, īpašu uzmanību pievēršot iekšējo atveru zonām;
- d) noslēdziet iekšējās atveres, uzliekot šuves.

*Pēc fistulu kanālu apstrādes jāievada Alofisel, veicot tālāk norādītās divas darbības.*

1. Sagatavošana
  - a) Atkārtoti jāpārbauda Alofisel derīguma termiņš, tad flakoni ir jāizņem no ārējā iepakojuma.
  - b) Atkārtoti suspendējiet šūnas, viegli uzsitot pa flakonu pamatni, līdz izveidojas viendabīga suspensija, nepieļaujot burbuļu veidošanos. Katrs flakons jāizmanto tūlīt pēc atkārtotas suspendēšanas, lai nepieļautu šūnu atkārtotu nogulsņēšanos.
  - c) Noņemiet flakonam vāciņu, saudzīgi apgrieziet flakonu otrādi un maigi ievielciet visu saturu, izmantojot šļirci ar parastu adatu, kas nav tievāka par 22G (skatīt 4.4. apakšpunktu).
  - d) Nomainiet 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, atkārtojiet (b), (c) un (d) darbības ar katru flakonu pēc kārtas.

## 2. Injicēšana

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

- a) Injekcija fistulu kanālu iekšējo atveru apvidū: ievadiet adatu caur anālo atveri un turpiniet atbilstoši aprakstam:
- ja ir tikai viena iekšējā atvere, injicējiet abu flakonu saturu (vienu pēc otra) mazos depoziētos audos ap vienīgo iekšējo atveri;
  - ja ir divas iekšējās atveres, injicējiet pirmā flakona saturu mazos depoziētos audos ap vienu iekšējo atveri. Pēc tam injicējiet otra flakona saturu audos ap otru iekšējo atveri, veidojot nelielus šūnu suspensijas depoziētus.
- b) Injicēšana gar fistulas kanāla sienām: ievadiet adatu caur ārējām atverēm un no fistulas lūmena iekšpusēs:
- ja ir tikai viena ārējā atvere, atsevišķi ievadiet katra atlikušā flakona saturu virspusēji audu sienās gareniski gar fistulas kanālu, veidojot mazus šūnu suspensijas depoziētus;
  - ja ir divas vai trīs ārējās atveres, vienādās devās injicējiet atlikušo divu flakonu saturu starp saistītajiem kanāliem.
- Injicēšana gar fistulas kanālu sienām jāveic, pamatojoties uz iepriekšējām zināšanām par fistulu kanālu anatomiju un topoloģiju, kas iegūtas fistulas raksturošanas laikā. Nodrošiniet, ka šūnas netiek injicētas fistulas kanāla lūmenā, lai nepieļautu šūnu noplūdi.

20–30 sekundes maigi masējiet zonu ap ārējām atverēm un uzlieciet tām sterilus pārsējus.

### 4.3. Kontrindikācijas

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

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

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, citu vielu (piemēram, ūdeņraža peroksīda, metilēnzilā, joda šķīduma vai hipertonska glikozes šķīduma) (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu) injicēšana caur fistulas kanāliem pirms Alofisel injicēšanas, tās laikā vai pēc tam nav atļauta, jo tas var apdraudēt šūnu dzīvotspēju un līdz ar to var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Alofisel ir indicēts tikai injicēšanai fistulas kanāla audos, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā. 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. Tā kā Alofisel ir dzīvu cilmes šūnu terapija, to nedrīkst sterilizēt, līdz ar to tas var saturēt iespējami inficētu bioloģisko materiālu, lai arī risks tiek vērtēts kā zems un ražošanas laikā kontrolēts. Pēc ievadīšanas pacientus jāturpina apsekot, lai nepalaistu garām infekcijas pazīmes.

## Reakcijas uz apstrādi

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

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*In vivo* mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

Izņemot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, citu vielu (piemēram, ūdeņraža peroksīda, metilēnzilā, joda šķīduma vai hipertona glikozes šķīduma) (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.4. apakšpunktu) injicēšana caur fistulas kanāliem, kā arī vietējās anestēzijas lietošana nav ieteicama, jo nav zināma ietekme uz injicētajām šūnām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav datu par darvadstrocela lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Darvadstrocelu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

#### Barošana ar krūti

Piesardzības nolūkos darvadstrocelu nav ieteicams ievadīt barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Dati nav pieejami.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Darvadstroceli neietekmē vai nenožīmīgi 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), proktalgija (Alofisel: 14,6% pacientu; kontrolgrupa: 11,8% pacientu) un anāla fistula (Alofisel: 10,7% pacientu; kontrolgrupa: 7,8% pacientu).

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tālāk redzamais nelabvēlīgo blakusparādību uzskaitījums ir pamatots, ņemot vērā klīnisko pētījumu pieredzi, un tiek norādīts atbilstoši orgānu sistēmu klasei. Nevēlamo blakusparādību novērošanas biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

## 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	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 tīrīšanas, 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 kā nevēlamās blakusparādības attiecīgi Alofisel un kontroles grupā, no kurām 4 un 5 nevēlamās blakusparādības 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 smagas nevēlamās blakusparādības anāla abscesa veidā attiecīgi Alofisel un kontroles grupā.

#### Proktalģija

Līdz 52. nedēļai 15 (14,6%) un 12 (11,8%) pacientiem izveidojās 20 un 17 proktalģijas gadījumu kā nevēlamā blakusparādība attiecīgi Alofisel un kontroles grupā, neviens no 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 gadījumiem.

#### Anāla fistula

Līdz 52. nedēļai 11 (10,7%) un 8 (7,8%) pacientiem izveidojās 12 un 8 anālas fistulas kā nelabvēlīgas blakusparādības 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 anāla fistula kā smaga nevēlamā blakusparādība 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 kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņu par pārdozēšanas gadījumiem.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: {vēl nav piešķirta}, ATĶ kods: {vēl nav piešķirts}.

#### 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 vietēja iekaisuma citokīnu izdāle.

Iekaisuma citokīni, konkrēti aktivēto imūnšūnu izdalītie IFN- $\gamma$  (t.i., limfocīti), aktivē eASC. Pēc aktivēšanas eASC vājina aktivēto limfocītu proliferāciju un mazina iekaisumu veicinošo citokīnu izdali. Šī imūnregulējošā darbība mazina iekaisumu, kas var veicināt ap fistulas kanālu esošo audu dzīšanu.

### Farmakodinamiskā iedarbība

ADMIRE-CD pētījumā, sākot ārstēšanu un 12. nedēļā, 63/103 ar eASC ārstētās pacientu populācijas tika analizētas, lai noteiktu donorspecifiskās antivielas (DSA). 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 starp 12. nedēļu un 52. nedēļu. Analizētajā apakšgrupā līdz pat 52. nedēļai netika novērota saistība starp *de novo* DSA veidošanās 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 ar pētījuma dizainu attiecībā 1:1 205 pacienti saņēma lokālu Alofisel 120 miljonu šūnu vai placebo injekciju. Pacientiem bija drenējošas, kompleksas perianālas fistulas ar neadekvātu reakciju uz vismaz vienu no šādām terapijām: antibiotikas, imūndepresanti vai anti-TNF. Pētījuma laikā bija atļauts vienlaikus lietot stabilas imūnsupresantu (18% pacientu) vai anti-TNF (33%), vai abus (28%).

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 aklināta centrāla MRT. 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. Papildus līdz 52. nedēļai tika veikta ilgtermiņa apsekošana.

	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 rāda, 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 apsekots līdz 104. nedēļai, klīniskā remisija 104. nedēļā bija 56% Alofisel grupā un 40% kontroles grupā.

Alofisel grupā tādu pacientu skaits, kam bija kombinēta remisija 24. nedēļā un attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 2,9% (3/103), savukārt tādu pacientu skaits, kam 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, kam bija kombinēta remisija 24. nedēļā un attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 4,9% (5/102), savukārt tādu pacientu skaits, kam nebija kombinētas remisijas 24. nedēļā un pēc tam attīstījās anāls abscess/anāla fistula līdz 52. nedēļai, bija 2,9% (3/102).

## Pediatriskā populācija

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

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Zāles ir paredzētas lokālām injekcijām.

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

Tika veikti bioizkļiedes pētījumi preklīniskos 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 dziedzera 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 karcinogēno 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 un sūtīšanas konteinerā līdz ievadīšanas brīdim, lai saglabātu nepieciešamo temperatūru.

Glabāt konteineru drošā attālumā no karstuma un tiešiem gaismas avotiem, kā arī neatdzēsēt un nesasaldēt.

Neapstarot un nesterilizēt citādā veidā.



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

Alofisel tiek piegādāts kā viena terapijas deva, kas satur 4 I tipa stikla flakonus. Katrā flakonā ir 6 ml eASC suspensijas, un tas ir noslēgts ar gumijas aizbāzni un vāciņu ar noņemamu virsmu. Flakoni ir ievietoti kartona kastē.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Alofisel nedrīkst filtrēt, nedz arī 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.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1261/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 23. marts

## **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

## **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 atsaucēs 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.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **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 atļaujas īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento institūciju par izglītojošās programmas saturu un formātu, tostarp 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 infekcijas izraisītāju pārnesības iespējamību.

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 infekcijas izraisītāju pārnesanas iespējamību, kā arī detalizēta 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 pārnesanas gadījumos.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai uzraudzītu 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: 2Q/3Q 2022

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ALOFISEL 5 miljoni šūnu/ml suspensija injekcijām  
darvadstrocel

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

Šīs zāles satur cilvēku izcelsmes šūnas. Katrs flakons satur 6 ml suspensijas ar 30 miljoniem darvadstrocela.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī: Dulbeko (Dulbecco) modificēta Īgla (Eagle) barotne (DMEM) un cilvēka albumīns.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Injekcijām

#### **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 {XX-XXX-XXXX plkst. XX:XX CET}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt zāles ārējā iepakojumā.

Neapstarot un nesterilizēt citādā veidā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1261/001

**13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Sērija {XXXXXX-XXXXX-XXX}

**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 miljoni šūnu/ml suspensija injekcijām  
darvadstroceļš  
Injekcijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {XX-XXX-XXXX plkst. XX:XX CET}

**4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Sērija {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

6 ml  
30 miljoni šūnu

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Alofisel 5 miljonu 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 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 anomāli kanāli, kas savieno apakšējo zarnu daļas (taisno zarnu un tūpli) un ādu tūpla apvidū, veidojot vienu vai vairākas atveres tūpla 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 radīt sāpes, kairinājumu un strutu izdalīšanos caur atverēm ādā.

Alofisel tiek lietots, ja iepriekš veiktā ārstēšana nav pietiekami labi iedarbojusies uz fistulām. Kad Alofisel injicē tuvu perianālām fistulām, tas mazina iekaisumu, palielinot fistulas dzīšanas iespējamību.

Alofisel tiks lietots pēc fistulas pienācīgas sagatavošanas, skatīt 3. punktu.

Alofisel aktīvā sastāvdaļa ir darvadstrocelis, kas sastāv no cilmes šūnām, kas iegūtas no veselu pieaugušu donoru taukaudiem (tā dēvētās 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.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Alofisel lietošanas**

##### **Jūs nedrīkstat lietot Alofisel**

- ja Jums ir alerģija pret Alofisel, 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.

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (t.i., līdz 18 gadu vecumam), jo iespējamie ieguvumi un riski nav zināmi.

### **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 vai barošanas ar krūti laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstējoties ar Alofisel, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Izsekojamība**

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## **3. Kā Alofisel tiek lietots**

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

Alofisel injicē ķirurgs fistulas kanāla audos.

Ieteicamā deva ir 120 miljoni šūnu.

Pirms ārstēšanas ar Alofisel Jūs saņemsiet anestēziju.

Pēc anestēzijas (vispārējās vai vietējās) iedarbošanās Jūsu ķirurgs:

- iztīrīs fistulas ar sālsūdeni un noņems visus rētaudus;
- aizsūs fistulu iekšējās atveres;
- injicēs Alofisel. Puse devas tiks injicēta audos, kas atrodas 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 tīrīšanas procesu. Parasti šīs blakusparādības ir visai vieglas un izzūd nākamajās dienās pēc fistulas 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 tīrīšanas).

### **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**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma.

Neuzglabāt temperatūrā, kas pārsniedz 25 °C vai ir zemāka par 15 °C.

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

Uzglabāt zāles kartona kastē.

Alofisel nedrīkst apstarot vai citādi sterilizēt.

Tā kā šīs zāles tiks lietotas operācijas laikā, slimnīcas personāls ir atbildīgs par zāļu pareizu uzglabāšanu pirms to lietošanas un lietošanas laikā, kā arī par to pareizu iznīcināšanu.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Alofisel satur**

- Alofisel 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 miljoni šūnu mililitrā; katrs flakons satur 6 mililitrus, t.i., 30 miljoni šūnu.
- Šūnu glabāšanai tiek izmantotas divas palīgvielas: viena ir šķidrums, ko sauc par Dulbecco (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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

**Ražotājs**

TiGenix S.A.U.

C/Marconi 1

Parque Tecnológico de Madrid

28760 Tres Cantos, Madrid

Spānija

Tel.: +34 91 804 92 64

Fakss: +34 91 804 92 63

[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <MM/GGGG>**

**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**

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.