

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Alofisel 5 miliónov buniek/ml injekčná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Darvadstrocel sú expandované ľudské alogénne mezenchymálne dospelé kmeňové bunky extrahované z tukového tkaniva (expandované kmeňové bunky z tukového tkaniva – eASC).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá injekčná liekovka obsahuje suspenziu 30 miliónov buniek (eASC) v 6 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 5 miliónov buniek/ml.

Pre úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Suspenzia buniek sa môže v dolnej časti injekčnej liekovky usadiť a vytvoriť sediment. Po jemnej resuspendácii je liek biela až žltkastá homogénna suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie Alofisel je indikovaný na liečbu komplexných perianálnych fistúl u dospelých pacientov s neaktívnou alebo mierne aktívnou lúminálnou Crohnovou chorobou, keď sa preukázala neprimeraná odpoveď fistúl na minimálne jednu konvenčnú alebo biologickú liečbu. Alofisel má byť podaný len po kondicionovaní fistúl (pozri časť 4.2)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Alofisel majú podávať iba špecializovaní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Alofisel indikovaný.

Dávkovanie

Jedna dávka Alofiselu obsahuje 120 miliónov buniek dodaných v 4 injekčných liekovkách. Každá injekčná liekovka obsahuje 30 miliónov buniek v 6 ml suspenzie. Na liečbu až dvoch vnútorných ústí a až troch externých otvorov sa musí podať celý obsah štyroch injekčných liekoviek. Znamená to, že dávkou 120 miliónov buniek je možné liečiť až tri fistulové trakty, ktoré ústia do perianálnej oblasti.

Účinnosť alebo bezpečnosť opakovaného aplikovania Alofiselu nebola stanovená sú zatiaľ obmedzené skúsenosti.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Údaje o používaní darvadstrocelu staršou populáciou sú obmedzené, ale vzhľadom na jeho bunkový charakter a lokálnu cestu podania sa neočakáva, že by sa pomer prínosu a rizika darvadstrocelu u

starších pacientov líšil od toho, ktorý bol pozorovaný u mladších pacientov. U starších pacientov preto nie je potrebné upravovať dávky.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Údaje o používaní darvadstrocelu pacientmi s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie sú k dispozícii, ale vzhľadom na jeho bunkový charakter a lokálnu cestu podania sa neočakáva, že by sa pomer prínosu a rizika darvadstrocelu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek líšil od toho, ktorý bol pozorovaný pacientov bez poruchy funkcie pečene alebo obličiek. U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek preto nie je potrebné upravovať dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť darvadstrocelu u detí a dospelých vo veku do 17 rokov zatiaľ neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na podanie injekcie do tkaniva fistulového traktu v chirurgickom prostredí v anestézii (celkovej alebo lokálnej (pozri časť 4.4)), ako je popísané nižšie.

V súlade s liečebnými štandardmi komplexných perianálnych fistúl sa ešte pred začatím liečby vyžaduje charakterizácia pacientových fistúl. Odporúča sa, aby sa najmenej 2 až 3 týždne pred dňom podania vykonala prípravná operácia zahŕňajúca preskúmanie anatómie fistuly (pod anestézou) (počet existujúcich fistúl a otvorov), topografie (rozsahu a vzťahu k zvieračom a iným panvovým svalom), potenciálnych súvisiacich komplikácií (ako sú napríklad abscesy) a zistenie či lokálne ochorenie sliznice je mierne alebo neaktívne. Odporúča sa dôkladná kyretáž všetkých fistulových traktov s osobitým dôrazom na oblasť vnútorných otvorov použitím kovovej kyrety. V prípade prítomnosti abscesu sa v súlade s bežnými chirurgickými postupmi, vyžaduje incízia, drenáž a v náležitých prípadoch zavedenie Setonovho drénu. Pred plánovaným podaním Alofiselu sa chirurg musí ubezpečiť, že nie sú prítomné žiadne abscesy.

Bezprostredne pred podaním Alofiselu musia byť fistulové trakty najprv kondicionované nasledovným spôsobom:

- a) Ak sú založené setony musia sa odstrániť.
- b) Identifikujte umiestnenie vnútorných otvorov. Na vykonanie tohto kroku je odporúčané vstrekovanie roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%) cez vonkajšie otvory, pokiaľ nezačne vytekať cez vnútorné otvory. Je zakázané vstrekovanie akýchkoľvek iných látok cez fistulové trakty, napríklad peroxidu vodíka, metylénovej modrej, jódoých roztokov alebo hypertonických roztokov glukózy, pretože ohrozujú životaschopnosť buniek, ktoré majú byť vstreknuté. (pozri časť 4.4 a časť 4.5)
- c) Kovovou kyretou vykonajte dôkladnú kyretáž všetkých fistulových traktov s osobitným dôrazom v oblastiach vnútorných otvorov.
- d) Sutúrou uzatvorte vnútorné otvory.

Po kondicionovaní fistulových traktov by ste mali podať Alofisel podľa nasledujúcich dvoch krokov:

1. Príprava
 - a) Doba expirácie: Dátum Alofiselu musí byť opätovne potvrdený; následne môžu byť liekovky vybraté z vonkajšieho obalu.
 - b) Resuspendujte bunky jemným poklepaním spodnej časti injekčných liekoviek, pokiaľ nezískate homogénnu suspenziu. Zabráňte pritom tvorbe bublín. Všetky injekčné liekovky by mali byť použité ihneď po resuspendácii, aby sa zabránilo opätovnej sedimentácii buniek.
 - c) Odstráňte kryt injekčnej liekovky, jemne ju prevráťte hore dnom a jemne natiahnite celý obsah pomocou striekačky s konvenčnou ihlou nie menšieho priemeru ako 22G (pozri časť 4.4).
 - d) Vymeňte ihlu za dlhšiu, rovnako nie menšieho priemeru ako 22G, aby ste dosiahli na zamýšľané miesta aplikácie. Vyžaduje sa napríklad ihla na miechovú anestéziu s dĺžkou okolo 90 mm.

- e) Po vstreknutí buniek z jednej injekčnej liekovky zopakujte kroky (b), (c) a (d) pri všetkých zvyšných injekčných liekovkách.

2. Injekcia

Dve injekčné liekovky majú byť použité na vnútorné otvory a zvyšné dve na injekciu pozdĺž stien fistulových traktov (cez vonkajšie otvory). Po vpichnutí hrotu ihly do jednotlivých zamýšľaných miest aplikácie, jemne aspirujte, aby ste zabránili intravaskulárnemu podaniu.

- a) Injekcia do okolia vnútorných otvorov fistulových traktov: vložte ihlu do konečníka a postupujte nasledovne:
 - Ak je prítomný jeden vnútorný otvor, vstreknite obsah oboch injekčných liekoviek (jednu po druhej) v malých dávkach do tkaniva okolo jedného vnútorného otvoru.
 - Ak sú prítomné dva vnútorné otvory, vstreknite obsah prvej z dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách do tkaniva okolo jedného vnútorného otvoru. Potom vstreknite obsah druhej injekčnej liekovky v malých množstvách do tkaniva okolo druhého vnútorného otvoru.

- b) Injekcia pozdĺž stien fistulového traktu: vložte ihlu cez vonkajšie otvory a z vnútra lumenu fistúl vykonajte nasledovné:
 - Ak je prítomný jeden vonkajší otvor, vstreknite samostatne obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek v malých množstvách povrchovo do tkaniva stien fistulových traktov. Ak sú prítomné dva alebo tri vonkajšie otvory, vstreknite obsah zvyšných dvoch injekčných liekoviek rovnomerne medzi príslušné trakty. Aplikácia injekcie pozdĺž stien fistulových traktov by mala byť vykonaná na základe predchádzajúcej znalosti anatómie a topografie fistulových traktov, ktoré boli určené počas charakterizácie fistúl. Zaisťte, aby nedošlo k vstreknutiu buniek do lumenu fistulových traktov a ich vytečeniu.

Oblasť okolo vonkajších otvorov 20-30 sekúnd jemne masírujte a potom otvory zakryte sterilným obvazom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na produkt, hovädzie sérum alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na .

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alofisel môže obsahovať stopové množstvá benzylpenicilínu a streptomycínu. Toto musí byť zohľadnené v prípade pacientov so známou precitlivosťou na tieto triedy antibiotík.

Lokálnu anestéziu sa neodporúča, pretože účinok lokálnych anestetík na vstreknuté bunky nie je známy (pozri časť 4.2).

Pred injekciou Alofiselu, počas nej a aj po nej je zakázané použiť vo fistulových traktoch injekciu inej látky ako je chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) (napr. peroxid vodíka, metylénová modrá, jódové roztoky alebo hypertonické roztoky glukózy) (pozri časť 4.2 a časť 4.5), pretože tieto môžu poškodiť životaschopnosť buniek, a tým ovplyvniť účinnosť liečby.

Alofisel je indikovaný iba na injekciu do tkaniva fistulového traktu, ako je popísané v časti 4.2.

Alofisel sa nesmie podať použitím ihly menšieho priemeru ako 22G. Ihly užšej, s menším priemerom môžu počas vstrekovania narušiť bunky a poškodiť životaschopnosť buniek, a tým ovplyvniť účinnosť liečby.

Keďže Alofisel je liečba živými kmeňovými bunkami, nedá sa sterilizovať. Môže preto obsahovať potenciálne infikovaný biologický materiál, hoci toto riziko sa považuje za nízke a kontrolované počas výroby. Pacienti majú byť sledovaní, či sa u nich po podaní nevyskytujú potenciálne prejavy infekcie.

Reakcie na kondicionovanie

S kondicionovaním fistúl bola spojená proktalgia a procedurálna bolesť (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in vivo*.

Interakčné štúdie in vitro preukázali, že životaschopnosť buniek a imunomodulačnú funkciu Alofiselu neovplyvňuje prítomnosť klinicky zodpovedajúcich koncentrácií konvenčných terapií Crohnovej choroby (infiximab, metotrexát and azatioprin).

Neodporúča sa vstrekovanie inej látky ako je chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) (napr. peroxid vodíka, metylénová modrá, jódové roztoky alebo hypertonické roztoky glukózy) (pozri časť 4.2 a časť 4.4) do fistulových traktov a použitie lokálnej anestézie, pretože nie je známy ich účinok na vstreknuté bunky (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití darvadstrocelu u tehotných žien.

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách. (pozri časť 5.3).

Darvadstrocel sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Ako preventívne opatrenie sa neodporúča darvadstrocel podávať počas dojčenia.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Darvadstrocel nemá žiadny alebo iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce udalosti, ktoré boli hlásené počas liečby, boli análny absces (Alofisel: 19,4% pacientov; kontrolná skupina: 13,7% pacientov), proktalgia (Alofisel: 14,6% pacientov; kontrolná skupina: 11,8% pacientov) a análna fistula (Alofisel: 10,7% pacientov; kontrolná skupina: 7,8% pacientov).

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z klinického skúšania a reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca(e) reakcia(e)
Infekcie a nákazy	Časté	Análny absces
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Proktalgia*
	Časté	Análna fistula
Úrazy, otravy a procedurálne komplikácie	Časté	Procedurálna bolesť*

* Reakcie na kondicionovanie, ktoré sa vyskytli do siedmich dní po kyretáži fistuly z dôvodu aplikácie liečby.

Popis vybraných nežiaducich účinkov vyžadujúcich liečbu (nežiaduce účinky)

Análny absces

Do 52. týždňa bol hlásený výskyt análneho abscesu u 20 (19,4%) pacientov v skupine s Alofiselom, u ktorých sa vyskytlo celkovo 21 nežiaducich udalostí výskytu análneho abscesu a v kontrolnej skupine bol hlásený výskyt análneho abscesu u 14 (13,7%) pacientov, u ktorých sa vyskytlo celkovo 19 nežiaducich udalostí výskytu análneho abscesu. Z uvedených nežiaducich udalostí boli 4 v skupine pacientov s Alofiselom a 5 v kontrolnej skupine (celkovo 3,9% pacientov v oboch skupinách) silnej intenzity. Do 104. týždňa sa u 15 (14,6%) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo celkovo 15 závažných nežiaducich udalostí výskytu análneho abscesu a v kontrolnej skupine sa u 8 (7,8%) pacientov vyskytlo celkovo 9 závažných nežiaducich udalostí výskytu análneho abscesu.

Proktalgia

Do 52. týždňa bol hlásený výskyt proktalgie u 15 (14,6%) pacientov v skupine s Alofiselom, u ktorých sa vyskytlo celkovo 20 nežiaducich udalostí proktalgie a v kontrolnej skupine bol hlásený výskyt proktalgie u 12 (11,8%) pacientov, u ktorých sa vyskytlo celkovo 17 nežiaducich udalostí proktalgie. Žiadna z uvedených nežiaducich udalostí v rámci oboch skupín nebola klasifikovaná ako závažná v rámci sledovania až do 104. týždňa. U žiadneho pacienta v skupine s Alofiselom sa nevyskytol prípad proktalgie silnej intenzity a v kontrolnej skupine sa u 3,9% pacientov vyskytli celkovo 4 prípady proktalgie silnej intenzity.

Análna fistula

Do 52. týždňa bol hlásený výskyt novo vytvorenej análnej fistuly u 11 (10,7%) pacientov v skupine s Alofiselom, u ktorých sa vyskytlo celkovo 12 nežiaducich udalostí análnej fistuly a v kontrolnej skupine bol hlásený výskyt novo vytvorenej análnej fistuly u 8 (7,8%) pacientov, u ktorých sa vyskytlo celkovo 8 nežiaducich udalostí análnej fistuly. Žiadna z uvedených nežiaducich udalostí v rámci oboch skupín nebola silnej intenzity. Do 104. týždňa sa u 5 (4,9%) pacientov v skupine s Alofiselom vyskytlo celkovo 5 závažných nežiaducich udalostí análnej fistuly a v kontrolnej skupine sa u 1 (< 1%) pacienta vyskytla celkovo 1 závažná nežiaduca udalosť análnej fistuly.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol nahlásený žiadny prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {zatiaľ nepriradená}, kód ATC: {zatiaľ nepriradený}.

Mechanizmus účinku

Darvadstrocel obsahuje expandované kmeňové bunky z tukového tkaniva (eASC), ktoré v zapálených miestach vykazujú imunomodulačné a protizápalové účinky.

Análne fistuly sa zvyčajne vyskytujú v podobe trhlín prenikajúcich do črevného lumenu a povrchu kože v perianálnej oblasti a vyznačujú sa lokálnym zápalom zosilneným bakteriálnymi infekciami a fekálnou kontamináciou. V zapálenom mieste dochádza k infiltrácii aktivovaných lymfocytov a lokálnemu vyplavovaniu zápalových cytokínov.

Zápalové cytokíny, konkrétne interferón gamma (IFN- γ) vylučovaný aktivovanými bunkami imunitného systému (t. j. lymfocytmi), aktivujú eASC. eASC po aktivácii narušujú proliferáciu aktivovaných lymfocytov a znižujú vylučovanie prozápalových cytokínov. Táto imunoregulačná aktivita znižuje zápal, čo pomáha hojeniu tkaniva okolo fistulového traktu.

Farmakodynamický účinok

V štúdií ADMIRE-CD bolo 63/103 pacientov podstupujúcich liečbu eASC posudzovaných na prítomnosť špecifických protilátok typu anti-donor na začiatku liečby a v 12. týždni. V 12. týždni sa preukázala u 23/63 (36%) tvorba protilátok typu anti-donor. Z pacientov s donor-špecifickými protilátkami (DSA) v 12. týždni malo 30% z nich v 52. týždni potvrdenú neprítomnosť DSA. Medzi 12. a 52. týždňom nebola pozorovaná žiadna *de novo* tvorba DSA. Do 52 týždňa nebola pozorovaná žiadna súvislosť medzi DSA výsledkami v testovanej skupine na bezpečnosť alebo účinnosť v testovanej podskupine

Klinická účinnosť

Účinnosť Alofiselu bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom, paralelnými liečebnými skupinami, ADMIRE-CD. Išlo multicentrickú štúdiu, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť Alofiselu v liečbe komplexných perianálnych fistúl u pacientov s Crohnovou chorobou.

Celkovo bolo randomizovaných 212 pacientov, 205 pacientov dostalo injekciu buď 120 miliónov buniek Alofiselu alebo placebo, a to v pomere 1:1. Zaradení pacienti mali secernujúce komplexné perianálne fistuly s neprimeranou odpoveďou na aspoň jednu z nasledujúcich liečob: antibiotiká, imunosupresíva alebo protilátky proti TNF. Počas štúdie bolo povolené súbežné užívanie stabilných dávok imunosupresív (18% pacientov), protilátok proti TNF (33%) alebo oboch (28%).

Primárnym cieľom bola kombinovaná remisia v 24. týždni po liečbe v rámci štúdie, ktorá bola definovaná ako klinické uzatvorenie všetkých liečených fistúl (neprítomnosť výtoky ani po jemnom stlačení prstom) a neprítomnosť nahromadeného sekrétu (> 2 cm) –potvrdené zaslepeným vyhodnotením centrálnou magnetickou rezonanciou. Kľúčové sekundárne ciele boli definované ako klinická remisia (klinické uzatvorenie všetkých liečených fistúl) a odpoveď (klinické uzatvorenie aspoň 50% všetkých liečených fistúl) v 24. týždni. Pacienti boli ďalej sledovaní až do 52. týždňa.

	Skupina Alofiselu (Alofisel + štandardná liečba*) N= 103	Kontrolná skupina (Placebo + štandardná liečba*) N= 102	P Hodnota
Kombinovaná remisia v 24. týždni (% pacientov)	52	35	0,019
Kombinovaná remisia v 52. týždni (% pacientov)	56	38	0,009

* Vráťane drenáže abscesov, založenia/odstránenia setónov, kyretáže, sutúry vnútorných otvorov a farmakologickej liečby

Výsledky kľúčových sekundárnych cieľov preukázali, že podiel pacientov s klinickou remisiou v 24. týždni bol 55% v skupine s Alofiselom a 42% v kontrolnej skupine (p = 0,052), pričom miery dosiahnutej odpovede boli 69% a 55% (p = 0,039).

Podiel pacientov s klinickou remisiou v 52. týždni bol 59% v skupine s Alofiselom a 41% v kontrolnej skupine (p = 0,012), pričom miery dosiahnutej odpovede boli 66% a 55% (p = 0,114). Sledovanie obmedzeného počtu pacientov pokračovalo až do 104. týždňa, kedy bol podiel pacientov s klinickou remisiou 56% v skupine s Alofiselom a 40% v kontrolnej skupine.

V skupine s Alofiselom bolo 2,9% (3/103) pacientov, ktorí mali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly, a 9,7% (10/103) pacientov, ktorí nemali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly.

V kontrolnej skupine bolo 4,9% (5/102) pacientov, ktorí mali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly, a 2,9% (3/102) pacientov, ktorí nemali kombinovanú remisiu v 24. týždni a následne sa u nich do 52. týždňa vytvorili análne abscesy alebo fistuly.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií zameraných na Alofisel v minimálne jednej podskupine pediatrickej populácie pri liečbe análnych fistúl (informácie o pediatrickom použití pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tento produkt je určený na lokálnu injekciu.

Charakter a zamýšľané klinické použitie darvadstrocelu neumožňujú vykonať konvenčné štúdie farmakokinetiky (absorpcia, distribúcia, metabolizmus a eliminácia).

Uskutočnili sa biodistribučné štúdie na predklinických modeloch, ktorých cieľom bolo zhodnotiť zotrvávanie buniek eASC v mieste aplikácie a ich potenciálnu migráciu do iných tkanív alebo sústav orgánov. Po perianálnej a intrarektálnej injekcii ľudských buniek eASC do atymických potkanov boli bunky prítomné v konečníku a lačníku na mieste vpichnutia minimálne 14 dní a po 3 mesiacoch boli nezistiteľné. eASC neboli prítomné v žiadnom tkanive analyzovanom po 3 alebo 6 mesiacoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity neboli v prípade darvadstrocelu vykonané, pretože predklinické štúdie biodistribúcie nenaznačovali po podaní buniek eASC rôznymi cestami žiadnu migráciu ani integráciu buniek eASC do reprodukčných orgánov.

Vplyv *ex vivo* expanzie na genetickú stabilitu buniek bol stanovený *in vitro* bez akýchkoľvek náznakov karcinogénneho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Médium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (obsahujúce aminokyseliny, vitamíny, soli a sacharidy).

Ľudský albumín.

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

72 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote 15 °C až 25 °C.

Liek uchovávajú sa po celú dobu až do podania vo vonkajšej kartónovej škatuli a vo vnútri prepravného kontajnera, aby sa zachovala požadovaná teplota.

Prepravný kontajner uchovávajú sa mimo zdrojov tepla a priameho svetla, nechladíte ho ani ho nezmrazujete.

Nevystavujte žiareniu alebo inej sterilizácii.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Alofisel sa dodáva ako jedna liečebná dávka obsiahnutá v štyroch sklenených injekčných liekovkách typu I. Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml suspenzie eASC a je uzavretá gumenou zátkou a tesnením typu flip-off. Injekčné liekovky sú vložené v kartónovej škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Alofisel sa nesmie filtrovať, alebo aplikovať s použitím ihly menšieho priemeru ako 22G (*pozri časť 4.4*). Bezprostredne pred použitím musí byť Alofisel resuspendovaný jemným poklepaním na dno injekčnej liekovky, kým sa nedosiahne homogénna suspenzia, je potrebné zabrániť tvorbe bublín. Pre ďalšie informácie ako používať Alofisel, pozri časť 4.2.

Všetok nepoužitý liek alebo vzniknutý odpad sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1261/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. Marec 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred spustením predaja Alofiselu v každom členskom štáte je držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH, marketing authorization holder) povinný poskytnúť súhlas príslušným vnútroštátnym orgánom s obsahom a formou vzdelávacieho programu vrátane spôsobu komunikácie a distribúcie, ako aj ďalších aspektov programu. Cieľom vzdelávacieho programu je poskytnúť informácie o tom, ako správne podávať liek tak, aby sa minimalizovalo riziko nesprávnej medikácie a zvýšilo povedomie o potenciálnom prenose infekčných agens.

MAH je povinný zaručiť, že v každom z členských štátov, v ktorých sa Alofisel uvedie na trh, všetci zdravotnícky pracovníci u ktorých sa predpokladá zaobchádzanie s Alofiselom a podávanie Alofiselu, majú prístup k vzdelávaciemu balíku pre zdravotnícky personál.

- **Vzdelávacie materiály pre zdravotnícky personál** by mali obsahovať:
 - Súhrn charakteristických vlastností lieku
 - Návod pre lekárnikov s pokynmi na správne prevzatie a skladovanie Alofiselu.
 - Návod v podobe videa pre lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa zúčastňujú prípravy a podania Alofiselu.
 - Návod pre lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov opisujúci spôsob podania
 - Návod pre zdravotníckych pracovníkov s informáciami o potenciálnych mikroorganizmoch a s informáciami a odporúčanými krokmi, podľa ktorých treba postupovať v prípade identifikácie pozitívnej kultúry.

- Tieto by mali obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
 - Príslušné informácie o riziku nesprávnej medikácie a potenciálneho prenosu infekčných agens a podrobnosti o tom, ako ich minimalizovať, vrátane pokynov na prijatie, skladovanie a podávanie (t. j. kondicionovanie fistúl, prípravu a injekciu).
 - Pokyny, ako postupovať pri nesprávnej medikácii a prenose infekčných pôvodcov.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Za účelom sledovania účinnosti Alofiselu, musí držiteľ povolenia predložiť výsledky randomizovanej, dvojito-zaslepanej placebo- kontrolovanej štúdie fázy III. ,s označením Cx601-0303, skúmajúcej jedno podanie Cx601 na liečbu komplexných perianálnych fistúl u pacientov s Crohnovou chorobou.	Záverečná správa pre agentúru EMA: 2. a 3. kvartál 2022

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Alofisel 5 miliónov buniek/ ml injekčná suspenzia
Darvadstrocel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu. Každá injekčná liekovka obsahuje 6 ml suspenzie s obsahom 30 miliónov darvadstrocelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: Médium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) a ľudský albumín.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia

1 dávka obsiahnutá v štyroch injekčných liekovkách s objemom 6 ml (celkovo 24 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Injekcia

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {XX-XXX-XXXX o XX:XX CET}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote 15 °C až 25 °C.
Nechlad'ite ani nezmrazujte.
Liek uchovávajte vo vonkajšom obale.
Nevystavujte žiareniu alebo inej sterilizácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1261/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
SKLENENÁ INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Alofisel 5 miliónov buniek/ml injekčná suspenzia
Darvadstrocel
Injekcia

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 ml
30 miliónov buniek

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Alofisel 5 miliónov buniek/ ml injekčná suspenzia

Darvadstrocel

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri 4. časť.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Alofisel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Alofisel
3. Ako používať Alofisel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Alofisel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Alofisel a na čo sa používa

Alofisel je liek používaný na liečbu komplexných perianálnych fistúl u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou (ochorením spôsobujúcim črevný zápal), keď jej ostatné symptómy sú kontrolované alebo majú miernu intenzitu. Perianálne fistuly sú abnormálne kanály spájajúce časti hrubého čreva (konečník a análny otvor) s kožou v blízkosti análneho otvoru, v ktorej vznikne jeden alebo viac otvorov. Za komplexné sa považujú vtedy, keď majú viacero kanálov a otvorov, ak prenikajú hlboko do tela alebo sú spojené s ďalšími komplikáciami, napríklad hromadením hnisu (infikovaná tekutina tiež nazývaná abscesy). Perianálne fistuly môžu spôsobiť bolesť, zvýšenú dráždivosť a vylučovanie hnisu cez otvory v koži.

Alofisel sa používa, keď fistuly dostatočne nereagovali na predchádzajúcu liečbu. Alofisel vstreknutý do okolia perianálnych fistúl znižuje ich zápal, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť ich zhojenia.

Alofisel sa používa po náležitej príprave fistúl, pozri časť 3.

Aktívna zložka Alofiselu je darvadstrocel, ktorý pozostáva z kmeňových buniek z tukového tkaniva zdravého dospelého darcu (tzv. alogénne kmeňové bunky), ktoré sú následne kultivované v laboratóriu. Dospelé kmeňové bunky sú špeciálnym typom buniek nachádzajúcim sa vo väčšine dospelých tkanív, ktorých hlavnou úlohou je regenerovať tkanivo, v ktorom sa nachádzajú.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Alofisel

Alofisel vám nesmie byť podaný v nasledujúcich prípadoch:

- ak ste alergický na Alofisel, hovädzie sérum alebo ktorúkoľvek zložku tohto lieku (uvedené v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Skôr ako vám bude Alofisel podaný, poraďte sa s lekárom.

Alofisel môže obsahovať stopy benzylpenicilínu a streptomycínu (antibiotík). Táto skutočnosť musí byť zvážená, ak ste alergický/-á na uvedené antibiotiká, pretože sa používajú vo výrobnom procese tohto lieku.

Alofisel predstavuje liečbu živými bunkami, a preto sa finálny vyprodukovaný liek nesmie sterilizovať. Liek je v rôznych etapách výroby kontrolovaný, aby sa zabezpečilo, že nie je infikovaný. Finálna kontrola sa vykonáva bezprostredne pred odoslaním Alofiselu do nemocnice, takže jej výsledky nie sú známe v čase, keď vám je liek podaný. V nepravdepodobnom prípade, že výsledky odhalia infekciu, bude o tom informovaný váš lekársky tím a poskytne vám informácie, či je potrebné uskutočniť laboratórne testy, alebo či je potrebné infekciu liečiť. V prípade, že sa po zákroku cítite zle alebo máte horúčku, informujte o tom čo najskôr lekára.

Deti a dospelí

Tento liek nepodávajú deťom a dospelým (t. j. vo veku do 18 rokov), pretože potenciálne prínosy a riziká nie sú známe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom/chiurgom ešte predtým, ako vám bude podaný tento liek. Liečba Alofiselom sa neodporúča počas gravidity alebo dojčenia. Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby Alofiselom používať účinnú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

V prípade Alofiselu nie je pravdepodobné, že by mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo používať stroje či nástroje.

3. Ako používať Alofisel

2 až 3 týždne pred podaním Alofiselu ste mohli mať konzultáciu s chirurgom. Nasledujúce informácie sa týkajú dňa, keď sa Alofisel podáva.

Alofisel injikuje chirurg do tkaniva fistulového traktu.

Odporúčaná dávka je 120 miliónov buniek.

Pred začatím liečby Alofiselom dostanete anestetikum.

Po zavedení anestézie (celkovej alebo lokálnej) a nadobudnutí jej účinku váš chirurg:

- vyčistí fistuly slaným roztokom a odstráni jazvové tkanivo.
- zašije vnútorné otvory fistúl.
- vstrekne Alofisel. Polovica dávky sa vstrekne do tkaniva okolo vnútorných otvorov fistúl a druhá polovica do tkaniva steny fistúl pozdĺž ich priebehu.
- jemne 20 až 30 sekúnd pomasíruje oblasť, kde sa fistula otvára do kože v blízkosti análneho otvoru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo chirurga.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky liečby Alofiselom súvisia s procesom čistenia fistúl. Všeobecne ide o pomerne mierne vedľajšie účinky, ktoré zmiznú v nasledujúcich dňoch po zákroku na fistulách.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- análny absces
- análna fistula
- proktalgia (bolesť konečníka alebo análneho otvoru)
- procedurálna bolesť (bolesť po čistení fistúl)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Alofisel

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.

Neuchováajte pri teplotách nad 25 °C alebo pod 15 °C.

Nechladte ani nezmrazujte.

Liek uchováajte v kartónovej škatuli.

Alofisel nesmie byť vystavený žiareniu alebo inej sterilizácii.

Tento liek sa používa počas chirurgického zákroku, takže personál nemocnice zodpovedá za správne skladovanie tohto lieku pred aj počas použitia, ako aj za správnu likvidáciu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alofisel obsahuje

- Aktívnou zložkou Alofiselu je darvadstrocel, ktorý pozostáva z ľudských kmeňových buniek z tukového tkaniva zdravého dospelého darcu, ktoré sú následne kultivované (expandované) v laboratóriu a poskytované v koncentrácii 5 miliónov buniek v 1 mililitri v injekčných liekovičkách, z ktorých každá má obsah 6 ml, t. j. obsahuje 30 miliónov buniek.
- Na skladovanie buniek sa používajú dve pomocné látky: prvá je kvapalina nazývaná Dulbecco's Modified Eagle Medium obsahujúca živiny pre bunky (aminokyseliny, vitamíny, soli a sacharidy). Druhá je ľudský albumín, ktorý je prirodzený proteín nachádzajúci sa v ľudskom tele.

Ako Alofisel vyzerá a obsah balenia

Alofisel je injekčná suspenzia. Počas prepravy sa môžu bunky usadiť v spodnej časti injekčných liekoviek a vytvoriť sediment, takže ich bude potrebné resuspendovať. Po obnovení suspenzie buniek (jemným ručným poklepaním) je Alofisel biela až žltkastá homogénna suspenzia.

Alofisel sa dodáva individuálnym pacientom. Individuálna dávka Alofiselu pozostáva zo štyroch sklenených injekčných liekoviek v kartónovej škatuli, z ktorých každá obsahuje 6 ml Alofiselu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

Dánsko

Výrobca

TiGenix S.A.U.
C/Marconi 1
Parque Tecnológico de Madrid
28760 Tres Cantos, Madrid
Španielsko
Tel.: +34 91 804 92 64
Fax: +34 91 804 92 63
info@tigenix.com

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v máji 2018.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.