

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alofisel 5 miljoonaa solua/ml, injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Darvadstroseli on kasvatettuja aikuisen ihmisen allogeenisia mesenkymaalisia kantasoluja, jotka on eristetty rasvakudoksesta (kasvatettu rasvakudoksen kantasolu [*expanded adipose stem cell*, eASC]).

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Injektiopullo sisältää 30 miljoonaa solua (eASC) 6 ml:n suspensiossa, jonka pitoisuus on 5 miljoonaa solua/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Solususpensio on saattanut asettua sakaksi injeksiopullon pohjalle. Uudelleensekoittamisen jälkeen valmiste on valkoinen tai kellertävä homogeeninen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alofisel on tarkoitettu monimutkaisten perianaalifistelioiden hoitoon aikuisille potilaille, joilla on ei-aktiivinen / lievästi aktiivinen luminaalinen Crohnin tauti, kun fistelioiden vaste vähintään yhteen tavanomaiseen tai biologiseen hoitoon on ollut riittämätön. Fisteli on valmistettava ennen Alofisel-valmisteen käyttöä, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Alofisel-valmistetta voi antaa ainoastaan erikoislääkäri, jolla on kokemusta Alofisel-valmisteella hoidettavaksi tarkoitettujen sairauksien diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Yksi Alofisel-annos sisältää 120 miljoonaa solua 4 injeksiopullossa. Yksi injeksiopullo sisältää 30 miljoonaa solua 6 ml:ssa suspensiota. Neljän injeksiopullon koko sisältö on annettava hoidettaessa enintään kahta sisäistä aukkoa ja enintään kolmea ulkoista aukkoa. 120 miljoonan solun annoksella voidaan siis hoitaa enintään kolmea fistelikanavaa, jotka avautuvat perianaalialueelle. Toistetun Alofisel-annostelun tehosta ja turvallisuudesta on tällä hetkellä rajallisesti kokemusta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Darvadstroselin käytöstä iäkkäillä potilailla on rajallisesti tietoa; ottaen kuitenkin huomioon, että darvadstroseli perustuu soluihin ja että se annostellaan paikallisesti, ei ole odotettavissa, että

darvadstroselin hyöty-riskiprofiili iäkkäillä potilailla eroaisi muiden potilaiden kohdalla havaitusta profiilista. Sen vuoksi annosta ei tarvitse mukauttaa iäkkäille potilaille.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Darvadstroselin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa; ottaen kuitenkin huomioon, että darvadstroseli perustuu soluihin ja että se annostellaan paikallisesti, ei ole odotettavissa, että darvadstroselin hyöty-riskiprofiili maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eroaisi muiden potilaiden kohdalla havaitusta profiilista. Sen vuoksi annosta ei tarvitse mukauttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Darvadstroselin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vammansisäiseen käyttöön kirurgisessa ympäristössä (yleisessä tai alueellisessa) anestesiassa. Potilaan fistelit on karakterisoitava ennen hoitoa monimutkaisten perianaalifistelien hoitoa koskevien standardien mukaisesti. Karakterisointiin kuuluvat yksityiskohtaiset tiedot fistelien anatomiasta (olemassa olevien fistelien ja aukkojen määrä), topografiasta (laajuus ja suhde sulkijalihaksiin ja lantion muihin lihaksiin) ja mahdollisista niihin liittyvistä komplikaatioista (kuten absesseista). Ennen Alofisel-valmisteen annostelun suunnittelua kirurgin on varmistettava, ettei potilaalla ole absesseja ja että paikallinen limakalvosairaus on lievä tai inaktiivinen. Mahdollinen absessi on avattava ja tyhjennettävä, ja tarvittaessa on syytä asettaa seton-langat tavanomaisten kirurgisten menettelytapojen mukaisesti.

Fistelikanavat on valmisteltava ennen Alofisel-valmisteen annostelua seuraavasti:

Ensin on poistettava seton-langat, jos sellaisia on asetettu. Fistelikanavien valmistelu koostuu seuraavista toimenpiteistä:

- a) Paikanna sisäiset aukot. Aukkojen paikantamiseksi on suositeltavaa ruiskuttaa ulkoisiin aukkoihin 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta, kunnes se tulee ulos sisäisten aukkojen kautta. Fistelikanaviin ei saa ruiskuttaa mitään muuta ainetta, kuten vetyperoksidia, metyleenisineä, jodiliuoksia tai hypertonisia glukoosiliuoksia, sillä ne vaarantavat pistettävien solujen elinkyvyn.
- b) Kaavi kaikki fistelikanavat voimakkaasti metallisella kaapimella keskittyen erityisesti sisäisten aukkojen alueisiin.
- c) Ompele sisäiset aukot umpeen.

Kun fistelikanavat on valmisteltu, Alofisel annostellaan seuraavien kahden kohdan mukaisesti:

1. Valmistaminen
 - a) Sekoita solut uudelleen naputtelemalla injektiopullojen pohjaa varovasti, kunnes suspensio on tasarakenteinen, ja vältä kuplien muodostumista. Injektiopullot on käytettävä heti uudelleensekoittamisen jälkeen, jotta solut eivät saostu uudelleen.
 - b) Poista injektiopullon suojus, käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä injektiopullon koko sisältö varovasti ruiskuun tavanomaisella neulalla, joka ei saa olla ohuempi kuin 22G.
 - c) Vaihda neula pidempään neulaan, joka ei myöskään saa olla ohuempi kuin 22G, jotta se ylittää haluttuun pistokohtaan. Tähän vaaditaan selkäydinpuudutukseen käytettävä neula, jonka pituus on noin 90 mm.
 - d) Toista kohdat (a), (b) ja (c) vuorotellen kunkin injektiopullon kohdalla, kun edellisen injektiopullon solut on pistetty.
2. Pistäminen
Kaksi injektiopulloa käytetään sisäisiin aukkoihin ja toiset kaksi injektiopulloa ulkoisiin aukkoihin. Kuten tavallisesti kudokseen pistettäessä, vedä kullakin pistokerralla ruiskua vähän takaisin varmistaaksesi, ettet pistä verisuoneen.
 - a) Pistäminen fistelikanavien sisäisten aukkojen alueelle: työnnä neula peräaukkoon ja toimi seuraavasti:
 - Jos sisäisiä aukkoja on yksi, ruiskuta kummankin injektiopullon sisältö (yksi kerrallaan) pieninä annoksina sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen.

- Jos sisäisiä aukkoja on kaksi, ruiskuta kahdesta injektiopullosta ensimmäisen sisältö pieninä annoksina toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen. Ruiskuta sitten toisen injektiopullon sisältö toista sisäistä aukkoa ympäröivään kudokseen ja tee solususpensiosta pieniä annoksia.
- b) Pistäminen fistelikanavan seinämiin: työnnä neula ulkoiseen aukkoon, ja fistelin ontelossa:
 - Jos ulkoisia aukkoja on yksi, pistä jäljellä olevien kahden injektiopullon sisältö erikseen kudosseinämään fistelikanavien suuntaisesti tehden solususpensiosta pieniä annoksia.
 - Jos ulkoisia aukkoja on kaksi tai kolme, ruiskuta jäljellä olevien kahden injektiopullon sisällöstä yhtä suuri osa kuhunkin kanavaan. Fistelikanavien seinämiin pistettäessä on huomioitava aiemmat tiedot fistelikanavien anatomiasta ja topologiasta, jotka on määritetty fisteleitä karakterisoitaessa. Solujen ulosvuotamisen välttämiseksi varmista, ettet ruiskuta niitä fistelikanavan onteloon.

Hiero ulkoisia aukkoja ympäröivää aluetta kevyesti 20–30 sekunnin ajan ja peitä ulkoiset aukot steriilillä siteellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai naudan seerumille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alofisel saattaa sisältää pieniä määriä bentsyyliipenisilliiniä ja streptomysiiniä. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on todettu akuutti yliherkkyys (aiempi anafylaktinen reaktio) näille yhdisteluokille.

Paikallisuudutusta ei suositella, koska paikallisuudutteiden vaikutusta pistettäviin soluihin ei tiedetä. Fistelikanaviin ei saa ruiskuttaa vetyperoksidia, metyleenisineä, jodiliuoksia tai hypertonisia glukoosiliuoksia ennen Alofisel-injektiota, sen aikana tai sen jälkeen, sillä se saattaa vaarantaa solujen elinkyvyn ja siten vaikuttaa hoidon tehoon.

Alofisel on tarkoitettu pistettäväksi ainoastaan vammansisäisesti. Alofisel-valmistetta ei saa pistää kokoa 22G ohuemmalla neulalla. Ohuimmat neulat saattavat rikkoa solut pistettäessä ja vaarantaa solujen elinkyvyn ja siten vaikuttaa hoidon tehoon.

Koska Alofisel sisältää eläviä kantasoluja, sitä ei voida steriloida; sen vuoksi se saattaa sisältää saastunutta biologista materiaalia, vaikka riskiä pidetään pieneenä ja sitä valvotaan valmistusprosessin aikana. Potilaita on seurattava annostelun jälkeen mahdollisen infektion merkkien varalta.

Valmistelun aiheuttamat reaktiot

Fistelien valmisteluun on liittynyt peräsuolikipua ja toimenpiteestä aiheutuvaa kipua (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, ettei Crohnin taudin tavanomaisilla hoidoilla (infliksimabi, metotreksaatti ja atsatiopriini) ole kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla vaikutusta Alofisel-valmisteen solujen elinkyvyn ja immunomoduloivaan toimintaan.

Väriaineita ja paikallisuudutusta ei suositella, koska paikallisuudutteiden vaikutusta pistettäviin soluihin ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja darvadstroselin käytöstä raskaana oleville naisille.

Tietoa lisääntymistoksisuudesta eläinkokeissa ei ole saatavilla (ks. kohta 5.3).

Darvadstroselin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Varmuuden vuoksi darvadstroselin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Darvadstroselilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät hoidosta aiheutuvat haittatapahtumat olivat anaaliabsessi (Alofisel: 19,4 % potilaista; verrokkiryhmä: 13,7 % potilaista), peräsuolikipu (Alofisel: 14,6 % potilaista; verrokkiryhmä: 11,8 % potilaista) ja anaalifisteli (Alofisel: 10,7 % potilaista; verrokkiryhmä: 7,8 % potilaista).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista, ja haittavaikutukset on esitetty elinluokittain. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Anaaliabsessi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Peräsuolikipu*
	Yleinen	Anaalifisteli
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Toimenpiteestä aiheutuva kipu*

*Valmisteluvaikutuksia, joita esiintyy hoidon annostelemiseksi toteutettavaa fistelin puhdistusta seuraavan seitsemän päivän aikana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Anaaliabsessi

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 20:llä (19,4 %) potilaalla ilmeni 21 anaaliabsessitapahtumaa ja verrokkiryhmässä 14:llä (13,7 %) potilaalla ilmeni 19 anaaliabsessitapahtumaa, joista 4 ja 5 (3,9 % potilaista kummakin ryhmässä) oli asteeltaan vaikeita. Viikkoon 104 mennessä Alofisel-ryhmässä 15:llä (14,6 %) potilaalla ilmeni 15 vakavaa anaaliabsessitapahtumaa ja verrokkiryhmässä 8:lla (7,8 %) potilaalla ilmeni 9 vakavaa anaaliabsessitapahtumaa.

Peräsuolikipu

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 15:llä (14,6 %) potilaalla ilmeni 20 peräsuolikiputapahtumaa ja verrokkiryhmässä 12:lla (11,8 %) potilaalla ilmeni 17 peräsuolikiputapahtumaa; kummassakaan ryhmässä viikkoon 104 mennessä ilmenneistä haittatapahtumista yksikään ei ollut vakava. Yhdelläkään Alofisel-ryhmän potilaista ei ilmennyt asteeltaan vaikeaa peräsuolikipua; verrokkiryhmässä 3,9 %:lla potilaista ilmeni 4 asteeltaan vaikeaa peräsuolikiputapahtumaa.

Anaalifisteli

Viikkoon 52 mennessä Alofisel-ryhmässä 11:llä (10,7 %) potilaalla ilmeni 12 anaalifistelitapahtumaa ja verrokkiryhmässä 8:lla (7,8 %) potilaalla ilmeni 8 anaalifistelitapahtumaa; yksikään niistä ei ollut

asteeltaan vaikea. Viikkoon 104 mennessä Alofisel-ryhmässä 5:llä (4,9 %) potilaalla ilmeni 5 vakavaa fistelitapahtumaa ja verrokkiryhmässä 1:llä (<1,0 %) potilaalla ilmeni 1 vakava fistelitapahtuma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ei vielä määritelty}, ATC-koodi: {ei vielä määritelty}.

Vaikutusmekanismi

Darvadstroseli sisältää kasvatettuja rasvakudoksen kantasoluja (eASC), joilla on immunomoduloivia ja tulehdusta hillitseviä vaikutuksia tulehtuneissa kohdissa.

Anaalifistelit ovat tyypillisesti fissuuroita, jotka läpäisevät suoliston ontelon ja perianaalialueen ihon pinnan, ja niille ovat tunnusomaisia paikalliset tulehdukset, joita bakteeri-infektiot ja ulosteen epäpuhtaudet pahentavat. Tulehtuneella alueella on aktivoituneiden lymfosyyttien kertymää ja tulehdussytokiinien paikallista vapautumista.

Tulehdussytokiinit, erityisesti aktivoituneiden immuunisolujen (eli lymfosyyttien) erittämä IFN- γ , aktivoivat eASC-soluja. Aktivoiduttuaan eASC-solut estävät aktivoituneiden lymfosyyttien kasvua ja vähentävät proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Tämä immuunivastetta säätelevä vaikutus vähentää tulehdusta, mikä saattaa tehdä fistelikanavaa ympäröivien kudosten parantumisen mahdolliseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ADMIRE-CD-tutkimuksessa eASC-soluilla hoidetuista potilaista 36 %:lle muodostui luovuttajan vasta-aineita viikolla 12. Kaikkiaan 30 %:lla potilaista, joilla oli luovuttajalle spesifisiä vasta-aineita viikolla 12, vasta-aineet poistuivat viikkoon 52 mennessä. Viikkojen 12 ja 52 välillä ei havaittu luovuttajalle spesifisten vasta-aineiden ensisijaista muodostumista. Tietoa on rajallisesti, mutta luovuttajalle spesifisillä vasta-aineilla ei vaikuta olevan haitallista vaikutusta tehoon ja turvallisuuteen.

Kliininen teho

Alofisel-valmisteen tehoa arvioitiin ADMIRE-CD-tutkimuksessa. Se oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmällinen, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Alofisel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta monimutkaisten perianaalifistelien hoidossa Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 212 potilasta, ja 205 potilaalle annettiin paikallisena vammansisäisenä pistoksena joko 120 miljoonaa solua Alofisel-valmistetta tai lumelääkettä asetelmalla 1:1. Vaatimuksena oli, että potilailla oli ollut monimutkaisia vuotavia perianaalifisteleitä ja riittämätön vaste vähintään yhteen seuraavista hoidoista: antibiootit, immunosuppressiiviset lääkkeet tai TNF-estäjät. Tutkimuksessa sallittiin immunosuppressiivisten lääkkeiden (18 % potilaista) tai TNF-estäjien (33 %) tai molempien (28 %) samanaikainen käyttö vakaalla annoksella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty remissio tutkimushoidon jälkeisen viikon 24 kohdalla; yhdistettynä remissiona pidettiin sokkoutetulla, keskitetyllä magneettikuvauksella vahvistettua kaikkien hoidettujen fistelien kliinistä umpeutumista (ei vuotoa painettaessa varovasti sormella) ilman kertymää (> 2 cm). Keskeisinä toissijaisina päätetapahtumina pidettiin kliinistä remissiota (kaikkien hoidettujen fistelien kliininen umpeutuminen) ja vastetta (kliininen umpeutuminen koski vähintään

50 % kaikista hoidetuista fisteleistä) viikon 24 kohdalla. Lisäksi toteutettiin pitkän aikavälin seuranta viikkoon 52 asti.

	Alofisel-ryhmä (Alofisel + hoitokäytännön mukainen hoito*) N = 103	Verrokkiryhmä (lumelääke + hoitokäytännön mukainen hoito*) N = 102	P-arvo
Yhdistetty remissio viikon 24 kohdalla (% potilaista)	52	35	0,019
Yhdistetty remissio viikon 52 kohdalla (% potilaista)	56	38	0,009

*Näitä saattavat olla absessin tyhjentäminen, seton-langan asettaminen/poistaminen, kaavinta, sisäisten aukkojen ompeleminen ja lääkehoidot.

Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset osoittavat, että viikon 24 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus oli Alofisel-ryhmässä 55 % ja verrokkiryhmässä 42 % (p = 0,052), ja vastetta koskevat vastaavat luvut olivat 69 % ja 55 % (p = 0,039).

Viikon 52 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus oli Alofisel-ryhmässä 59 % ja verrokkiryhmässä 41 % (p = 0,012), ja vastetta koskevat vastaavat luvut olivat 66 % ja 55 % (p = 0,114). Rajallinen määrä potilaita jatkoi viikkoon 104 asti; viikon 104 kohdalla kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli Alofisel-ryhmässä 56 % ja verrokkiryhmässä 40 %.

Alofisel-ryhmässä 2,9 %:lle (3/103) potilaista, jotka saavuttivat yhdistetyn remission viikon 24 kohdalla, kehittyi sen jälkeen viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli. Sitä vastoin 9,7 %:lle (10/103) potilaista, jotka eivät saavuttaneet yhdistettyä remissiota viikon 24 kohdalla, kehittyi sen jälkeen viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli.

Verrokkiryhmässä 4,9 %:lle (5/102) potilaista, jotka saavuttivat yhdistetyn remission viikon 24 kohdalla, kehittyi viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli. Sitä vastoin 2,9 %:lle (3/102) potilaista, jotka eivät saavuttaneet yhdistettyä remissiota viikon 24 kohdalla, kehittyi viikkoon 52 mennessä anaaliabsessi/anaalfisteli.

Tällä hetkellä on rajallisesti kokemusta toistetun Alofisel-annostelun tehosta ja turvallisuudesta.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Alofisel-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän anaalfistelien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriksen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Valmiste on tarkoitettu pistettäväksi vammansisäisesti.

Darvadstroselin luonteesta ja aiotusta kliinisestä käytöstä johtuen tavanomaiset farmakokineettiset tutkimukset (imeytyminen, jakautuminen, aineenvaihdunta ja eliminaatio) eivät sovellu.

Useissa prekliinisissä malleissa toteutetuissa biodistributiitutkimuksissa tavoitteena oli arvioida eASC-solujen pysyvyyttä pistoskohdassa ja niiden mahdollista kulkeutumista muihin kudoksiin tai elinjärjestelmiin. Kun ihmisen eASC-soluja ruiskutettiin kateenkorvattomien rottien perianaalialueelle ja peräsuolen sisään, soluja oli peräsuolella ja tyhjäsuolella pistoskohdassa vähintään 14 päivän ajan, eikä niitä havaittu 3 kuukauden kuluttua. eASC-soluja ei ollut yhdessäkään 3 tai 6 kuukauden kuluttua analysoiduista kudoksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Darvadstroselilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta arvioivia tutkimuksia, sillä prekliinistä biodistributiota koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä eri reittejä annosteltujen eASC-solujen kulkeutumisesta ja yhdistymisestä sukuelimiin.

Elimistön ulkopuolella (*ex vivo*) kasvatettujen solujen geneettinen vakaus on arvioitu *in vitro* ilman merkkejä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM) (sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja).
Ihmisen albumiini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

48 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä 15–25 °C:n lämpötilassa.

Pidä valmiste ulkopakkauksessa ja kuljetuslaatikon sisällä aina antohetkeen asti vaaditun lämpötilan ylläpitämiseksi.

Säilytä laatikko suojattuna lämmöltä ja suoralta valolta. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Ei saa säteilyttää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Alofisel toimitetaan yksittäisenä hoitoannoksena neljässä tyypin I lasia olevassa injektio­p­ul­los­sa. Kussakin injektio­p­ul­los­sa on 6 ml eASC-suspensiota, ja pullot on suljettu kumitul­palla ja repäisysinetillä. Injektio­p­ul­lot ovat pahvilaatikossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1261/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Alofisel-valmisteen saattamista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan luettuna viestintämedia, jakelumenettelyt ja ohjelman muut piirteet. Koulutusohjelman tarkoitus on tarjota tietoa valmisteen oikeasta annostelusta lääkitysvirheriskin minimoimiseksi ja lisätä tietoisuutta taudinaiheuttajien mahdollisesta siirtymisestä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan

käsittävän ja annostelevan Alofisel-valmistetta, on tarjolla koulutuspaketti jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Alofisel-valmiste on myynnissä.

- **Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaalissa** on oltava:
 - valmisteyhteenveto
 - opas farmaseuteille, jossa on ohjeet Alofisel-valmisteen oikeaan vastaanottoon ja säilytykseen
 - video-opas kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat Alofisel-valmisteen valmisteluun ja annosteluun
 - opas kirurgeille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, jossa kuvataan antotapa
 - opas terveydenhuollon ammattilaisille, jossa on tietoa mikrobialisen tiedon mahdollisuudesta ja ohjeet toimenpiteistä positiivisen viljelmän tapauksessa.
- Näiden on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:
 - Tarpeelliset tiedot lääkitysvirheriskistä ja taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuudesta sekä yksityiskohtaiset tiedot niiden minimoimisesta, mukaan luettuna vastaanotto-, säilytys- ja annosteluohjeet (eli fistelin valmistelu, valmisteen valmistaminen ja pistäminen).
 - Lääkitysvirheiden käsittelyä ja tartuntavaarallisten aineiden lähettämistä koskevat ohjeet
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Alofiselin tehon seuraamiseksi myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tulokset, jotka on saatu vaiheen 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta Cx601-0303, jossa arvioitiin valmisteen Cx601 yhden annoksen käyttöä monimutkaisten perianaalisten fistelien hoitoon Crohnin taudia sairastavilla potilailla.	Lopullinen raportti Euroopan lääkevirastolle (EMA): vuoden 2022 2./3. vuosineljännes

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ALOFISEL 5 miljoonaa solua/ml, injektioneste, suspensio
Darvadstroseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä soluja. Yksi injektiopullo sisältää 6 ml darvadstroseli-suspensiota, jossa on 30 miljoonaa solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Dulbecon modifioitu Eaglen elatusaine (DMEM) ja ihmisen albumiini.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

Yksi annos koostuu neljästä 6 ml:n injektiopullosta (yhteensä 24 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vammansisäiseen käyttöön

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {XX-XXX-XXXX klo XX.XX CET}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä 15–25 °C:n lämpötilassa.
Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.
Pidä valmiste ulkopakkauksessa.

Ei saa säteilyttää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1261/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LASINEN INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ALOFISEL 5 miljoonaa solua/ml, injektioneste, suspensio
Darvadstroseli
Vammansisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot {XXXXXX-XXXXX-XXX}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 ml
30 miljoonaa solua

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Alofisel 5 miljoonaa solua/ml, injektioneste, suspensio Darvadstroseli

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lääke annetaan sinulle, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai kirurgin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny kirurgin tai lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alofisel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta
3. Miten Alofisel annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alofisel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Alofisel on ja mihin sitä käytetään

Alofisel on lääke, jota käytetään monimutkaisten perianaalifistelioiden hoidossa Crohnin taudista (suoliston tulehdusta aiheuttava sairaus) kärsivillä aikuisilla, kun taudin muut oireet ovat hallinnassa tai lieviä. Perianaalifistelit ovat epänormaaleja kanavia, jotka yhdistävät suolen loppuosan (peräsuolen ja peräaukon) peräaukkoa ympäröivään ihoon siten, että peräaukon lähialueella on yksi tai useampi aukko. Perianaalifisteleitä pidetään monimutkaisina, jos niissä on useita kanavia ja aukkoja, jos ne johtavat syvälle kehoon tai jos niihin liittyy muita komplikaatioita, kuten märän (märkäpesäkkeessä olevan eritteen) kertymistä. Perianaalifistelit voivat aiheuttaa kipua, ärsytystä ja märän erittymistä ihon aukkojen kautta.

Alofisel-valmistetta käytetään, kun fistelit eivät ole reagoineet riittävästi aiempaan hoitoon. Perianaalifistelioiden lähelle ruiskutettuna Alofisel hillitsee niiden tulehdusta ja lisää fistelioiden parantumisen todennäköisyyttä.

Fisteli valmistellaan asianmukaisesti ennen Alofisel-valmisteen käyttöä, ks. kohta 3.

Alofisel-valmisteen vaikuttava aine on darvadstroseli, joka koostuu terveen aikuisen luovuttajan rasvakudoksesta saaduista ja sen jälkeen laboratoriossa kasvatetuista kantasoluista (ns. allogeenisista kantasoluista). Aikuisen kantasolut ovat erityinen solutyyppi, joita on aikuisen useissa kudoksissa ja joiden ensisijainen tehtävä on korjata kyseistä kudosta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Alofisel-valmistetta:

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai naudan seerumille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai kirurgin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Alofisel-valmistetta.

Alofisel saattaa sisältää pieniä määriä bentsyyliipenisilliiniä tai streptomysiiniä (antibiootteja). Tämä on otettava huomioon, jos olet allerginen näille antibiooteille, sillä näitä antibiootteja käytetään tämän lääkkeen valmistuksessa.

Alofisel on hoitoa elävillä soluilla, eikä valmistetta voida sen vuoksi steriloida. Valmiste tarkastetaan valmistuksen eri vaiheissa, jotta varmistutaan, ettei siinä ole infektiota. Koska viimeinen tarkastus tehdään juuri ennen kuin Alofisel lähetetään sairaalaan, sen tulosta ei tiedetä, kun valmiste annetaan sinulle. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että tuloksissa havaitaan infektio, hoitotiimiäsi tiedotetaan asiasta ja he kertovat sinulle, tarvitsetko laboratoriotutkimuksia tai hoitoa infekioon. Jos tunnet olosi toimenpiteen jälkeen sairaaksi tai sinulla on kuumetta, kerro asiasta mahdollisimman pian lääkärillesi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille (eli alle 18-vuotiaille), sillä sen mahdollisia hyötyjä ja riskejä ei tiedetä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä/kirurgilta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Alofisel-hoitoa ei suositella raskauden ja imetyksen aikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Alofisel-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Alofisel ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

3. Miten Alofisel annetaan

Kirurgi annostelee Alofisel-valmisteen fisteliin tai hyvin lähelle sitä.

Suositteltu annos on 120 miljoonaa solua.

Ennen Alofisel-hoitoa sinulle annetaan puudutusainetta.

Puudutuksen (yleisanestesia tai alueellinen puudutus) jälkeen kirurgi:

- puhdistaa fistelit suolaliuoksella ja poistaa mahdollisen arpikudoksen
 - ompelee fistelien sisäiset aukot umpeen
 - ruiskuttaa Alofisel-valmisteen. Puolet annoksesta ruiskutetaan fistelien sisäisiä aukkoja ympäröivään kudokseen ja puolet annoksesta fistelien kudosseinämiin
 - hieroo kevyesti 20–30 sekunnin ajan aluetta, jossa fisteli johtaa ihon pintaan lähellä peräaukkoasi.
- Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai kirurgin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Alofisel-hoidon haittavaikutukset liittyvät fistelien puhdistamiseen. Yleensä nämä haittavaikutukset ovat melko lieviä ja häviävät fistelitoimenpidettä seuraavina päivinä.

Yleiset haittavaikutukset (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- anaaliabsessi (märkäpesäke)
- anaalifisteli
- peräsuolen tai peräaukon kipu
- toimenpiteestä aiheutuva kipu (kipu fistelin puhdistamisen jälkeen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai kirurgille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Alofisel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Älä säilytä yli 25 °C:n tai alle 15 °C:n lämpötilassa.

Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä.

Säilytä lääke pahvilaatikossa.

Alofisel-valmistetta ei saa säteilyttää.

Koska tätä lääkettä käytetään leikkauksen aikana, sairaalan henkilökunta huolehtii sen oikeasta säilytyksestä ennen käyttöä ja käytön aikana sekä asianmukaisesta hävittämisestä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alofisel sisältää

- Alofisel-valmisteen vaikuttava aine on darvadstroseli, joka koostuu terveeseen aikuisen luovuttajan rasvakudoksesta saaduista kantasoluista. Kantasoluja on kasvatettu laboratoriossa, ja ne toimitetaan suspensiona, jonka pitoisuus on 5 miljoonaa solua/ml, 6 ml:n injektiopulloissa, joista kussakin on 30 miljoonaa solua.
- Solujen säilytykseen käytetään kahta apuainetta: toinen on nimeltään Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine, joka sisältää ravintoaineita soluille (aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja), ja toinen on ihmisen albumiini, joka on ihmisen kehossa oleva luonnollinen proteiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko

Alofisel on injektioneeste, suspensio. Solut ovat mahdollisesti asettuneet kuljetuksen aikana sakaksi injektiopullojen pohjalle ja ne on sekoitettava uudelleen. Kun solut on sekoitettu uudelleen (naputtelemalla varovasti pulloa sormella), Alofisel on valkoinen tai kellertävä tasarakenteinen suspensio.

Alofisel toimitetaan yksittäiselle potilaalle. Yksi Alofisel-annos koostuu pahvilaatikkoon pakatuista neljästä lasisesta injektiopullosta, joista kussakin on 6 millilitraa Alofisel-valmistetta.

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

Valmistaja

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

Espanja
Puh.: +34 91 804 92 64
Faksi: +34 91 804 92 63
info@tigenix.com

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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 Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

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

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <KK.VVVV>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.