

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alofisel 5 εκατομμύρια κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το darvadstrocel είναι ανεπτυγμένα ανθρώπινα αλλογενή μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα ενηλίκων τα οποία εξάγονται από λιπώδη ιστό (ανεπτυγμένα βλαστοκύτταρα λιπώδους ιστού - eASC).

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει εναιώρημα 30 εκατομμυρίων κυττάρων (eASC) σε διάλυμα 6 mL, το οποίο αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 5 εκατομμυρίων κυττάρων/mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα.

Το εναιώρημα των κυττάρων μπορεί να έχει συγκεντρωθεί στον πυθμένα του φιαλιδίου και να έχει σχηματίσει ίζημα. Μετά την επαναιώρηση, το προϊόν είναι ένα λευκό έως κιτρινωπό ομογενές εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Alofisel ενδείκνυται για τη θεραπεία των σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ενήλικες ασθενείς με μη ενεργή/ήπια ενεργή ενδοαυλική νόσο του Crohn, στις περιπτώσεις όπου τα συρίγγια εμφανίζουν ανεπαρκή απόκριση σε τουλάχιστον μία συμβατική ή βιολογική θεραπεία. Το Alofisel πρέπει να χρησιμοποιείται μετά τον καθαρισμό του συριγγίου, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Alofisel πρέπει να χορηγείται μόνο από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Alofisel.

Δοσολογία

Μία δόση του Alofisel αποτελείται από 120 εκατομμύρια κύτταρα κατανεμημένα σε 4 φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 30 εκατομμύρια κύτταρα σε εναιώρημα 6 mL. Το πλήρες περιεχόμενο των 4 φιαλιδίων πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία έως δύο εσωτερικών στομιών και έως τριών εξωτερικών στομιών. Αυτό σημαίνει ότι με μία δόση των 120 εκατομμυρίων κυττάρων είναι εφικτό να αντιμετωπιστούν έως τρεις συριγγώδεις πόροι που ανοίγουν στην περιπρωκτική περιοχή. Επί του παρόντος, η εμπειρία σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης του Alofisel είναι περιορισμένη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του darvadstrocel στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα, ωστόσο, δεδομένης της κυτταρικής φύσης του darvadstrocel και της τοπικής οδού χορήγησής του, το προφίλ οφέλους-κινδύνου του darvadstrocel σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν αναμένεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρείται σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του darvadstrocel σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι διαθέσιμα, ωστόσο, δεδομένης της κυτταρικής φύσης του darvadstrocel και της τοπικής χορήγησής του, το προφίλ οφέλους-κινδύνου του darvadstrocel σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να διαφέρει από εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του darvadstrocel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχει αποδειχθεί ακόμη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοβλαβική χρήση σε χειρουργικό περιβάλλον υπό αναισθησία (γενική ή τοπική).

Σύμφωνα με τα πρότυπα διαχείρισης των σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων, απαιτείται να έχει γίνει χαρακτηρισμός των συριγγίων του ασθενούς πριν από τη θεραπεία. Αυτό περιλαμβάνει εκ βαθέων γνώση της ανατομίας τους (αριθμός υφιστάμενων συριγγίων και στομιών), της τοπογραφίας (μέγεθος και σχέση με τους σφιγκτήρες και άλλους πυελικούς μύες), καθώς και των δυνητικά σχετιζόμενων επιπλοκών (όπως αποστήματα). Προτού προγραμματιστεί η χορήγηση του Alofisel, ο χειρουργός πρέπει να διασφαλίσει ότι δεν υπάρχουν αποστήματα και ότι η τοπική νόσος των βλεννογόνων είναι ήπια ή μη ενεργή. Σε περίπτωση αποστήματος, απαιτείται τομή και παροχέτευση, ενώ πρέπει να τοποθετηθούν seton, αν είναι κατάλληλο, σύμφωνα με τις συνήθειες χειρουργικές διαδικασίες.

Πριν από τη χορήγηση του Alofisel, οι συριγγώδεις πόροι πρέπει να καθαρίζονται ως εξής:

Πρώτον, αν υπάρχουν seton, πρέπει να απομακρύνονται. Ο καθαρισμός των συριγγωδών πόρων αποτελείται από τα παρακάτω βήματα:

- α) Εντοπισμός της θέσης των εσωτερικών στομιών. Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται να ενίεται διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) μέσω των εξωτερικών στομιών έως ότου διέλθει από τα εσωτερικά στόμια. Δεν επιτρέπεται η ένεση οποιασδήποτε άλλης ουσίας μέσω των συριγγωδών πόρων, όπως διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδιούχων διαλυμάτων ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης, καθώς αυτές οι ουσίες επηρεάζουν αρνητικά τη βιωσιμότητα των ενιέμενων κυττάρων.
- β) Πραγματοποιήστε έντονη απόξεση όλων των συριγγωδών πόρων, με ιδιαίτερη έμφαση στις περιοχές των εσωτερικών στομιών, χρησιμοποιώντας ένα μεταλλικό ξέστρο.
- γ) Κάνετε ράμματα στα εσωτερικά στόμια για να τα κλείσετε.

Μετά τον καθαρισμό των συριγγωδών πόρων, το Alofisel πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τα δύο παρακάτω βήματα:

1. Προετοιμασία

- α) Προβείτε σε επαναιώρηση των κυττάρων χτυπώντας απαλά τον πυθμένα των φιαλιδίων έως ότου δημιουργηθεί ένα ομογενές εναιώρημα, αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την επαναιώρηση ώστε να αποτραπεί η επανακαθίζηση των κυττάρων.
- β) Αφαιρέστε το πώμα από το φιαλίδιο, γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα και αναρροφήστε απαλά ολόκληρο το περιεχόμενο χρησιμοποιώντας μία σύριγγα με συμβατική βελόνα, όχι πιο λεπτή από 22G.
- γ) Αντικαταστήστε τη βελόνα με βελόνα μεγαλύτερου μήκους, επίσης όχι πιο λεπτή από 22G, προκειμένου να φτάσετε στις προοριζόμενες θέσεις της ένεσης. Απαιτείται βελόνα ραχιαίας αναισθησίας με μήκος περίπου 90 mm.

- δ) Επαναλάβετε τα βήματα (α), (β) και (γ) για καθένα από τα φιαλίδια με τη σειρά, αφού τα κύτταρα που περιείχε το ένα φιαλίδιο έχουν ενεθεί.

2. Ένεση

Δύο από τα φιαλίδια πρέπει να χρησιμοποιούνται για τα εσωτερικά στόμια και τα υπόλοιπα δύο για τα εξωτερικά στόμια. Όπως συχνά εφαρμόζεται για ενέσεις εντός του ιστού, αμέσως μετά την ένεση του άκρου της βελόνας σε κάθε θέση στην οποία προορίζεται να γίνει ένεση, πραγματοποιήστε ελαφριά αναρρόφηση για την αποφυγή της ενδαγγειακής χορήγησης.

- α) Ένεση γύρω από τα εσωτερικά στόμια των συριγγωδών πόρων: εισαγάγετε τη βελόνα στον πρωκτό και συνεχίστε ως εξής:
- Αν υπάρχει μόνο ένα εσωτερικό στόμιο, ενέστε το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια (το ένα μετά το άλλο) με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το μοναδικό εσωτερικό στόμιο.
 - Αν υπάρχουν δύο εσωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο του πρώτου από τα δύο φιαλίδια με μικρές εναποθέσεις στον ιστό που περιβάλλει το ένα εσωτερικό στόμιο. Στη συνέχεια, ενέστε το περιεχόμενο του δεύτερου φιαλιδίου στον ιστό που περιβάλλει το δεύτερο εσωτερικό στόμιο και προβείτε σε μικρές εναποθέσεις του εναιωρήματος κυττάρων.
- β) Ένεση κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων: εισαγάγετε τη βελόνα διαμέσου των εξωτερικών στομιών και, από το εσωτερικό του αυλού του συριγγίου:
- Αν υπάρχει μόνο ένα εξωτερικό στόμιο, ενέστε ξεχωριστά το περιεχόμενο καθενός από τα δύο φιαλίδια που απομένουν επιφανειακά στα τοιχώματα του ιστού κατά μήκος των συριγγωδών πόρων, δημιουργώντας μικρές εναποθέσεις του εναιωρήματος κυττάρων.
 - Αν υπάρχουν δύο ή τρία εξωτερικά στόμια, ενέστε το περιεχόμενο των υπόλοιπων δύο φιαλιδίων ισόποσα μεταξύ των συνδεδεμένων πόρων.
- Η διαδικασία της ένεσης κατά μήκος των τοιχωμάτων των συριγγωδών πόρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση προηγούμενη γνώση σχετικά με την ανατομία και την τοπολογία των συριγγωδών πόρων, όπως καθορίζεται κατά τη διάρκεια του χαρακτηρισμού των συριγγίων. Βεβαιωθείτε ότι τα κύτταρα δεν ενίενται στον αυλό των συριγγωδών πόρων για να αποφύγετε τη διαρροή των κυττάρων.

Κάντε απαλό μασάζ της περιοχής γύρω από τα εξωτερικά στόμια για 20–30 δευτερόλεπτα και καλύψτε τα εξωτερικά στόμια με αποστειρωμένο επίδεσμο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στον βόειο ορό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Alofisel ενδέχεται να περιέχει ιγνοποσότητες βενζυλοπενικιλίνης και στρεπτομυκίνης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με γνωστή οξεία υπερευαισθησία (ιστορικό αναφυλακτικών αντιδράσεων) στις συγκεκριμένες κατηγορίες ενώσεων.

Η τοπική αναισθησία δεν συνιστάται λόγω της άγνωστης επίδρασης των τοπικών αναισθητικών στα ενιέμενα κύτταρα.

Δεν επιτρέπεται η χρήση διαλυμάτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, κυανού του μεθυλενίου, ιωδίου ή υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης μέσω των συριγγωδών πόρων πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την ένεση του Alofisel, καθώς μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα των κυττάρων και, κατά συνέπεια, να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Το Alofisel ενδείκνυται μόνο για ενδοβλαβική ένεση. Το Alofisel δεν πρέπει να χορηγείται με χρήση βελόνας πιο λεπτής από 22G. Βελόνες με πιο λεπτή διάμετρο μπορούν να προκαλέσουν ρήξη κυττάρων κατά τη διάρκεια της ένεσης, και μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη βιωσιμότητα του κυττάρου και, κατά συνέπεια, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Δεδομένου ότι το Alofisel είναι θεραπεία με ζώντα βλαστοκύτταρα, δεν μπορεί να αποστειρωθεί και, συνεπώς, μπορεί να περιέχει δυνητικά μολυσμένο βιολογικό υλικό, αν και ο κίνδυνος θεωρείται ότι

είναι χαμηλός και ελεγχόμενος κατά το στάδιο της παρασκευής. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δυνητικά σημεία λοίμωξης μετά τη χορήγηση.

Αντιδράσεις από τον καθαρισμό

Ο καθαρισμός συριγγίων έχει συσχετιστεί με πρωκταλγία και άλγος από την ιατρική πράξη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*.

Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* έχουν δείξει ότι η βιωσιμότητα των κυττάρων και η ανοσοτροποποιητική λειτουργία του Alofisel δεν επηρεάζονται από την ύπαρξη κλινικά συναφών συγκεντρώσεων συμβατικών θεραπειών για τη νόσο του Crohn (ινφλιξιμάμπης, μεθοτρεξάτης και αζαθειοπρίνης).

Δεν συνιστάται η χρήση χρώσεων και τοπικής αναισθησίας λόγω της άγνωστης επίδρασης των τοπικών αναισθητικών στα ενιέμενα κύτταρα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του darvadstrocel σε εγκύους.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σε ζώα σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το darvadstrocel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ως προληπτικό μέτρο, το darvadstrocel δεν συνιστάται για χορήγηση κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το darvadstrocel δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία ήταν απόστημα του πρωκτού (Alofisel: 19,4% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 13,7% των ασθενών), πρωκταλγία (Alofisel: 14,6% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 11,8% των ασθενών) και συρίγγιο του πρωκτού (Alofisel: 10,7% των ασθενών, ομάδα ελέγχου: 7,8% των ασθενών).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές και παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίστηκε ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Απόστημα του πρωκτού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Πρωκταλγία*
	Συχνές	Συρίγγιο του πρωκτού
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Άλγος έπειτα από ιατρική πράξη *

*Αντιδράσεις από την αντιμετώπιση που εμφανίστηκαν έως επτά ημέρες μετά τον καθαρισμό του συριγγίου για τη χορήγηση θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Απόστημα του πρωκτού

Έως την Εβδομάδα 52, 20 (19,4%) και 14 (13,7%) ασθενείς παρουσίασαν 21 και 19 ανεπιθύμητες ενέργειες αποστημάτων του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, από τις οποίες 4 και 5 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν στις αντίστοιχες ομάδες (3,9% των ασθενών και στις δύο ομάδες) και ήταν βαριάς έντασης. Έως την Εβδομάδα 104, 15 (14,6%) και 8 (7,8%) ασθενείς παρουσίασαν 15 και 9 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αποστημάτων του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.

Πρωκταλγία

Έως την Εβδομάδα 52, 15 (14,6%) και 12 (11,8%) ασθενείς παρουσίασαν 20 και 17 ανεπιθύμητες ενέργειες πρωκταλγίας στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, καμία εκ των οποίων δεν ήταν σοβαρή σε οποιαδήποτε από τις δύο ομάδες έως την Εβδομάδα 104. Δεν υπήρχαν ασθενείς στην ομάδα του Alofisel με ανεπιθύμητες ενέργειες πρωκταλγίας βαριάς έντασης και το 3,9% των ασθενών εκδήλωσε 4 συμβάντα στην ομάδα ελέγχου.

Συρίγγιο του πρωκτού

Έως την εβδομάδα 52, 11 (10,7%) και 8 (7,8%) ασθενείς παρουσίασαν 12 και 8 ανεπιθύμητες ενέργειες συριγγίων του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, καμία εκ των οποίων δεν ήταν βαριάς έντασης. Έως την εβδομάδα 104, 5 ασθενείς (4,9%) και ένας ασθενής (<1,0%) παρουσίασαν 5 και 1 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συριγγίων του πρωκτού στην ομάδα του Alofisel και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: {δεν έχει ακόμα ορισθεί}, κωδικός ATC: {δεν έχει ακόμα ορισθεί}.

Μηχανισμός δράσης

Το darvadstrocel περιέχει ανεπτυγμένα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού (eASC), τα οποία εκδηλώνουν ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση στις θέσεις της φλεγμονής. Τα συρίγγια του πρωκτού εμφανίζονται συνήθως ως ραγάδες που διαπερνούν την επιφάνεια του εντερικού αυλού και του περιπρωκτικού δέρματος και χαρακτηρίζονται από τοπική φλεγμονή, η οποία επιδεινώνεται από βακτηριακές λοιμώξεις και μολύνσεις μέσω των κοπράνων. Στην περιοχή της

φλεγμονής εμφανίζεται διήθηση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και τοπική αποδέσμευση φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ειδικότερα η IFN- γ που εκλύεται από ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα (δηλ. λεμφοκύτταρα), ενεργοποιεί τα eASC. Αφού τα eASC ενεργοποιηθούν, παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και μειώνουν την έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η ανοσορρυθμιστική δράση μειώνει τη φλεγμονή, με αποτέλεσμα να παρέχεται στους ιστούς γύρω από τον συριγγώδη πόρο η δυνατότητα να επουλωθούν.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη μελέτη ADMIRE-CD, το 36% του πληθυσμού ασθενών που έλαβαν θεραπεία με eASC κατέδειξε παραγωγή αντισωμάτων έναντι του δότη την Εβδομάδα 12. Από τους ασθενείς με ειδικά αντισώματα έναντι του δότη (DSA) την εβδομάδα 12, το 30% εμφάνισε εκκαθάριση των DSA έως την Εβδομάδα 52. Παρατηρήθηκε έλλειψη νέας (*de novo*) παραγωγής DSA στο διάστημα μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 52. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα, αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει βλαπτική επίδραση των DSA στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Alofisel αξιολογήθηκε στη μελέτη ADMIRE-CD. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Alofisel για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 212 ασθενείς και 205 ασθενείς έλαβαν τοπική ενδοβλαβική ένεση είτε Alofisel 120 εκατομμυρίων κυττάρων είτε εικονικού φαρμάκου σε σχεδιασμό 1:1. Οι ασθενείς θα υποβαλλόνταν σε παροχέτευση σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων με ανεπαρκή απόκριση σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες θεραπείες: αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά ή παράγοντες αντι-TNF. Η ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων ανοσοκατασταλτικών (18% των ασθενών) ή αντι-TNF (33%) ή και των δύο (28%) επιτρεπόταν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνδυαστική ύφεση την Εβδομάδα 24 μετά την υπό μελέτη θεραπεία, η οποία ορίστηκε ως κλείσιμο όλων των συριγγίων κλινικώς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (απουσία παροχέτευσης έπειτα από απαλή συμπίεση με το δάχτυλο) και απουσία συλλογής (>2 cm) επιβεβαιωμένη μέσω τυφλοποιημένης κεντρικής μαγνητικής τομογραφίας. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ως κλινική ύφεση (κλείσιμο όλων των συριγγίων κλινικώς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία) και απόκριση (κλείσιμο κλινικώς τουλάχιστον του 50% όλων των συριγγίων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία) την Εβδομάδα 24. Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε μακροχρόνια παρακολούθηση έως την Εβδομάδα 52.

	Ομάδα του Alofisel (Alofisel+πρότυπο φροντίδας*) N = 103	Ομάδα ελέγχου (Εικονικό φάρμακο+πρότυπο φροντίδας*) N = 102	Τιμή P
Συνδυαστική ύφεση την Εβδομάδα 24 (% ασθενών)	52	35	0,019
Συνδυαστική ύφεση την Εβδομάδα 52 (% ασθενών)	56	38	0,009

* Ενδέχεται να περιλαμβάνει παροχέτευση αποστήματος, τοποθέτηση/αφαίρεση seton, απόξεση, ράμματα των εσωτερικών στομίων και ιατρικές θεραπείες

Τα αποτελέσματα των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων καταδεικνύουν ότι το ποσοστό των ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 24 ήταν 55% στην ομάδα του Alofisel και 42% στην ομάδα ελέγχου ($p=0,052$) και τα αντίστοιχα ποσοστά απόκρισης ήταν 69% και 55% ($p=0,039$). Το ποσοστό των ασθενών με κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52 ήταν 59% στην ομάδα του Alofisel και 41% στην ομάδα ελέγχου ($p=0,012$) και τα αντίστοιχα ποσοστά απόκρισης ήταν 66% και 55% ($p=0,114$). Για έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών που τελούσαν υπό παρακολούθηση έως την Εβδομάδα 104, η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 104 ήταν 56% στην ομάδα του Alofisel και 40% στην ομάδα ελέγχου.

Στην ομάδα του Alofisel, ο αριθμός των ασθενών που είχαν συνδυασμένη ύφεση την εβδομάδα 24 και στη συνέχεια παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την Εβδομάδα 52 ήταν 2,9% (3/103), ενώ ο αριθμός των ασθενών χωρίς συνδυασμένη ύφεση την Εβδομάδα 24 οι οποίοι στη συνέχεια παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την Εβδομάδα 52 ήταν 9,7% (10/103). Στην ομάδα ελέγχου, ο αριθμός των ασθενών που είχαν συνδυασμένη ύφεση την Εβδομάδα 24 και παρουσίασαν απόστημα/συρίγγιο του πρωκτού έως την Εβδομάδα 52 ήταν 4,9% (5/102), ενώ ο αριθμός των ασθενών χωρίς συνδυασμένη ύφεση την Εβδομάδα 24 που παρουσίασαν απόστημα του πρωκτού/συρίγγιο του πρωκτού έως την Εβδομάδα 52 ήταν 2,9% (3/102).

Επί του παρόντος, η εμπειρία σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης του Alofisel είναι περιορισμένη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Alofisel σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των συριγγίων του πρωκτού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το προϊόν προορίζεται για ενδοβλαβική ένεση.

Η φύση και η προοριζόμενη κλινική χρήση του darvadstrocel είναι τέτοιες ώστε να μην είναι εφικτή η εφαρμογή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή).

Διενεργήθηκε μία σειρά μελετών βιοκατανομής σε προκλινικά μοντέλα με στόχο την αξιολόγηση της ανθεκτικότητας των eASC στο σημείο της ένεσης και της δυνητικής τους μετακίνησης σε άλλους ιστούς ή οργανικά συστήματα. Μετά την περιπρωκτική και ενδορθική ένεση ανθρώπινων eASC σε αρουραίους χωρίς θύμο αδένες, εμφανίστηκαν κύτταρα στο ορθό και στη νήστιδα στη θέση της ένεσης για τουλάχιστον 14 ημέρες, τα οποία ήταν μη ανιχνεύσιμα 3 μήνες μετά. Δεν υπήρχε παρουσία eASC σε κανέναν από τους ιστούς που αναλύθηκαν έπειτα από 3 μήνες ή 6 μήνες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Δεν έχουν εκπονηθεί μελέτες για την αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα για το darvadstrocel επειδή οι προκλινικές μελέτες βιοκατανομής δεν υπέδειξαν μετακίνηση και ενσωμάτωση των eASC στα αναπαραγωγικά όργανα έπειτα από χορήγηση των eASC μέσω διαφορετικών οδών.

Αξιολογήθηκε η επίδραση της *ex vivo* ανάπτυξης της γενετικής σταθερότητας των κυττάρων *in vitro* χωρίς ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) (που περιέχει αμινοξέα, βιταμίνες, άλατα και υδατάνθρακες).

Λευκωματίνη ανθρώπινη.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15°C και 25°C.

Σε κάθε περίπτωση διατηρείτε το προϊόν εντός της εξωτερικής χάρτινης συσκευασίας και εντός του περιέκτη αποστολής έως τη χορήγησή του, ώστε να διατηρείται η απαραίτητη θερμοκρασία. Διατηρείτε τον περιέκτη μακριά από θερμότητα και άμεσες πηγές φωτός και μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Μην υποβάλλετε σε ακτινοβολία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Το Alofisel παρέχεται ως μία δόση θεραπείας η οποία περιέχεται σε 4 γυάλινα φιαλίδια Τύπου I. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL εναιωρήματος eASC και κλείνει με πώμα από καουτσούκ και αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση. Τα φιαλίδια τοποθετούνται στο εσωτερικό συσκευασίας από χαρτόνι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1261/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

TIGENIX, S.A.U.

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

TIGENIX, S.A.U.

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Alofisel σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του

προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Στόχος του εκπαιδευτικού προγράμματος είναι να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ορθή χορήγηση του προϊόντος προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων σχετικών με τη φαρμακευτική αγωγή και να παρασχεθεί ενημέρωση σχετικά με τη δυνητική μετάδοση μολυσματικών παραγόντων.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Alofisel, όλοι οι επαγγελματίες υγείας, που αναμένεται να χειριστούν και να χορηγήσουν το Alofisel, θα έχουν πρόσβαση στο εκπαιδευτικό πακέτο για επαγγελματίες υγείας.

- Το εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιέχει τα εξής:
 - Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
 - Οδηγό για φαρμακοποιούς με οδηγίες για την κατάλληλη παραλαβή και φύλαξη του Alofisel.
 - Οδηγό υπό μορφή βίντεο για χειρουργούς και άλλους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην προετοιμασία και χορήγηση του Alofisel.
 - Οδηγό για χειρουργούς και άλλους επαγγελματίες υγείας ο οποίος περιγράφει τη μέθοδο της χορήγησης
 - Οδηγό για επαγγελματίες υγείας που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα εκδήλωσης μικροβιακής επιμόλυνσης και συμβουλές σχετικά με τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν σε περίπτωση που εντοπιστεί θετική καλλιέργεια.
- Τα παραπάνω πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο σφαλμάτων στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και τη δυνατότητα μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, καθώς και λεπτομέρειες για την ελαχιστοποίηση των παραπάνω, μεταξύ των οποίων οδηγίες για την παραλαβή, τη φύλαξη και τη χορήγηση (δηλ. καθαρισμός συριγγίου, προετοιμασία και ένεση).
 - Οδηγίες για τον χειρισμό των φαρμακευτικών σφαλμάτων και της μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων.

• <Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων>

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να παρακολουθηθεί η αποτελεσματικότητα του Alofisel, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα αποτελέσματα της Φάσης III, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης Cx601-0303 που διερευνά μία μεμονωμένη χορήγηση του Cx601 για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ασθενείς με νόσο του Crohn.	Τελική υποβολή στον EMA: 2ο-3ο τρίμηνο 2022

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ALOFISEL 5 εκατομμύρια κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα
Darvadstrocel

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mL εναιωρήματος με 30 εκατομμύρια κύτταρα darvadstrocel.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) και Λευκωματίνη ανθρώπινη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο εναιώρημα

1 δόση αποτελείται από 4 φιαλίδια των 6 mL (συνολικά 24 mL)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοβλαβική χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {XX-XXX-XXXX στις XX:XX GMT+2}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεταξύ 15°C και 25°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
Φυλάσσετε το προϊόν στο εξωτερικό κουτί.
Μην υποβάλλετε σε ακτινοβολία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1261/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΓΥΑΛΙΝΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ALOFISEL 5 εκατομμύρια κύτταρα/mL ενέσιμο εναίωρημα
Darvadstrocel
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {XX-XXX-XXXX στις XX:XX GMT+2}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα {XXXXXX-XXXXXX-XXX}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6 mL
30 εκατομμύρια κύτταρα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Alofisel 5 εκατομμύρια κύτταρα/mL ενέσιμο εναιώρημα Darvadstrocel

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μιλήστε με τον χειρουργό ή τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Alofisel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Alofisel
3. Πώς χορηγείται το Alofisel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Alofisel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Alofisel και ποια είναι η χρήση του

Το Alofisel είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ενήλικους ασθενείς με νόσο του Crohn (νόσο που προκαλεί φλεγμονή του εντέρου) όταν τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου είναι ελεγχόμενα ή έχουν ήπια ένταση. Τα περιπρωκτικά συρίγγια είναι μη φυσιολογικά κανάλια που συνδέουν μέρη του κατώτερου τμήματος του εντέρου (ορθό και πρωκτός) με το δέρμα κοντά στον πρωκτό, έτσι ώστε να εμφανίζονται ένα ή περισσότερα στόμια κοντά στον πρωκτό. Τα περιπρωκτικά συρίγγια περιγράφονται ως σύνθετα αν έχουν πολλαπλά κανάλια και στόμια, αν διεισδύουν βαθιά στο σώμα σας ή αν συσχετίζονται με άλλες επιπλοκές, όπως συλλογή πύου (μολυσμένο υγρό, καλούμενο και απόστημα). Τα περιπρωκτικά συρίγγια μπορούν να προκαλέσουν πόνο, ερεθισμό και απελευθέρωση πύου μέσω των στομιών στο δέρμα.

Το Alofisel χρησιμοποιείται όταν τα συρίγγια δεν έχουν ανταποκριθεί αρκετά καλά σε προηγούμενη θεραπεία. Όταν γίνεται ένεση του Alofisel κοντά στα περιπρωκτικά συρίγγια, το Alofisel μειώνει τη φλεγμονή τους, αυξάνοντας την πιθανότητα επούλωσης των συριγγίων.

Το Alofisel θα χρησιμοποιηθεί έπειτα από επαρκή προετοιμασία του συριγγίου, βλ. ενότητα 3.

Το δραστικό συστατικό του Alofisel είναι το darvadstrocel, το οποίο αποτελείται από βλαστοκύτταρα που λαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό ενός υγιούς ενήλικου δότη (γνωστά και ως αλλογενή βλαστοκύτταρα) και στη συνέχεια μεγαλώνουν σε εργαστήριο. Τα βλαστοκύτταρα ενηλίκων είναι ένα συγκεκριμένο είδος κυττάρων που βρίσκονται σε πολλούς ιστούς ενηλίκων και κύριος ρόλος τους είναι η διόρθωση του ιστού στον οποίο βρίσκονται.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Alofisel

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Alofisel:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται

στην παράγραφο 6) ή σε βόειο ορό.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον χειρουργό σας πριν σας χορηγηθεί το Alofisel.

Το Alofisel ενδέχεται να περιέχει ίχνη βενζυλοπενικιλίνης ή στρεπτομυκίνης (αντιβιοτικά). Αυτή η πληροφορία πρέπει να ληφθεί υπόψη αν είστε αλλεργικός/ή στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά, καθώς τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής αυτού του φαρμάκου.

Το Alofisel είναι θεραπεία με ζωντανά κύτταρα, που σημαίνει ότι το τελικό προϊόν δεν μπορεί να αποστειρωθεί. Το προϊόν ελέγχεται σε διάφορα στάδια κατά τη διάρκεια της παρασκευής του, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι είναι ελεύθερο λοιμώξεων. Επειδή ο τελευταίος έλεγχος γίνεται ακριβώς πριν από την αποστολή του Alofisel στο νοσοκομείο, τα αποτελέσματα του τελευταίου ελέγχου δεν είναι γνωστά προτού σας χορηγηθεί το φάρμακο. Στην απίθανη περίπτωση που τα αποτελέσματα ανιχνεύσουν τυχόν λοίμωξη, θα ενημερωθεί η ομάδα θεραπείας σας, η οποία θα σας πει αν χρειάζεται να υποβληθείτε σε εργαστηριακές εξετάσεις για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Αν μετά τη διαδικασία αισθανθείτε άρρωστος/η ή ανεβάσετε πυρετό, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά (δηλ. άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών) επειδή τα δυνητικά οφέλη και οι κίνδυνοι είναι άγνωστοι.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού/χειρουργού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η θεραπεία με Alofisel δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alofisel.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Alofisel δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το Alofisel

Το Alofisel χορηγείται από χειρουργό πολύ κοντά ή μέσα στα συρίγγια.

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 εκατομμύρια κύτταρα.

Πριν από τη θεραπεία με το Alofisel, θα σας χορηγηθεί αναισθητικό.

Αφού δράσει το αναισθητικό (γενική ή τοπική αναισθησία), ο χειρουργός σας θα:

- καθαρίσει τα συρίγγια με αλατούχο νερό και θα αφαιρέσει τυχόν ουλώδη ιστό.
- ράψει τα εσωτερικά στόμια των συριγγίων.
- χορηγήσει το Alofisel με ένεση. Η μισή δόση θα χορηγηθεί με ένεση στον ιστό γύρω από τα εσωτερικά στόμια των συριγγίων και η άλλη μισή δόση στα τοιχώματα του ιστού κατά μήκος των συριγγίων.
- κάνει απαλό μασάζ για 20 έως 30 δευτερόλεπτα στην περιοχή στην οποία το συρίγγιο ανοίγει στο δέρμα δίπλα από τον πρωκτό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με Alofisel συνδέονται με τη διαδικασία καθαρισμού των συριγγίων σας. Γενικά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρκετά ήπιες και εξαφανίζονται λίγες ημέρες μετά τη διαδικασία καθαρισμού των συριγγίων.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- απόστημα του πρωκτού
- συρίγγιο του πρωκτού
- πρωκταλγία (πόνος στο ορθό ή στον πρωκτό)
- άλγος έπειτα από ιατρική πράξη (πόνος μετά τον καθαρισμό του συριγγίου)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον χειρουργό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Alofisel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C ή μικρότερη των 15°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φάρμακο εντός της συσκευασίας από χαρτόνι.

Το Alofisel δεν πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοβολία.

Καθώς αυτό το φάρμακο θα χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, το προσωπικό του νοσοκομείου είναι υπεύθυνο για την ορθή φύλαξη του φαρμάκου πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για την ορθή του απόρριψη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Alofisel

- Η δραστική ουσία του Alofisel είναι το darvadstrocel, το οποίο αποτελείται από ανθρώπινα βλαστοκύτταρα που λαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό υγιούς ενήλικου δότη και, στη συνέχεια, αναπτύσσονται (διευρύνονται) στο εργαστήριο και παρέχονται σε συγκέντρωση 5 εκατομμυρίων κυττάρων ανά χιλιστόλιτρο σε φιαλίδια τα οποία περιέχουν 6 χιλιοστόλιτρα, δηλ. 30 εκατομμύρια κύτταρα ανά φιαλίδιο.
- Υπάρχουν δύο έκδοχα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη των κυττάρων: το ένα είναι υγρό που ονομάζεται τροποποιημένο κατά Dulbecco θρεπτικό μέσο του Eagle (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) και περιέχει θρεπτικές ουσίες για τα κύτταρα (αμινοξέα, βιταμίνες, άλατα και υδατάνθρακες) και το άλλο είναι ανθρώπινη λευκοματίνη, η οποία είναι μία φυσική πρωτεΐνη που υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό.

Εμφάνιση του Alofisel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Alofisel είναι ενέσιμο εναιώρημα. Κατά τη διάρκεια της αποστολής, τα κύτταρα μπορεί να έχουν συγκεντρωθεί στον πυθμένα των φιαλιδίων σχηματίζοντας ίζημα και πρέπει να επαναιωρηθούν. Μετά την επαναιώρηση των κυττάρων (μέσω απαλών χτυπημάτων με το χέρι), το Alofisel γίνεται ένα λευκό και κιτρινωπό ομογενές εναιώρημα.

Το Alofisel παρέχεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μία μεμονωμένη δόση του Alofisel αποτελείται από 4 φιαλίδια, καθένα από τα οποία περιέχει 6 χιλιοστόλιτρα Alofisel, εντός συσκευασίας από χαρτόνι.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <MM/EEEE>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.