BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter, suspension för implantation

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Karakteriserade viabla autologa broskceller, expanderade *ex vivo*, som uttrycker specifika markörproteiner.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 4 miljoner autologa humana broskceller i 0,4 ml cellsuspension, motsvarande en koncentration på 10 000 celler/mikroliter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Suspension för implantation
Före återsuspension ligger cellerna sedimenterade på botten av behållen i ett benvitt lager och hjälpämnet är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reparation av enkla, symtomatiska broskdefekter i knäets femurkondyl (grad III eller IV enligt ICRS – International Cartilage Repair Society) hos vuxna. Samtidiga asymtomatiska brosklesioner (grad I eller II enligt ICRS) kan föreligga. Effekten har visats med hjälp av en randomiserad kontrollerad prövning vid vilken ChondroCelects effekt på patienter med lesioner på mellan 1 och 5 cm^2 utvärderades.

4.2 Dosering och administreringssätt

ChondroCelect måste administreras av en kirurg med lämpliga kvalifikationer och är endast avsett för användning på sjukhus. ChondroCelect är endast avsett för autolog användning och ska administreras i samband med debridering (förberedelse av defektbädden), fysisk försegling av lesionen (placering av ett biologiskt membran, helst ett kollagenmembran) och rehabilitering.

<u>Dosering</u>
Hur stor mängd celler som ska administreras beror på broskdefektens storlek (yta i cm^2). Varje produkt innehåller en individuell behandlingsdos med tillräckligt antal celler för behandling av den i förväg definierade lesionsstorleken, som mäts i samband med att en biopsi tas. Den rekommenderade dosen ChondroCelect är 0,8 till 1 miljon celler/cm^2, motsvarande 80 till 100 mikroliter läkemedel/cm^2 broskdefekt.

Äldre population
Användning av ChondroCelect har ännu inte studerats i denna åldersgrupp.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för ChondroCelect för barn och ungdomar (under 18 års ålder) har inte ännu fastställts.

ChondroCelect rekommenderas därför inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Administreringssätt
För implantation.

ChondroCelect är endast avsett att användas vid autolog broskreparation och administreras till patienter genom ett ACI-förfarande (Autologous Chondrocyte Implantation – autolog kondrocytimplantation).

Implantationen av ChondroCelect görs under artrotomi under sterila betingelser och kräver både förberedelse av defektbädden och försegling (biologiskt membran) för att säkra implantatet. Fullständig hemostas måste uppnås i leden före membranfixering och cellimplantation. Under ACI-förfarandet är det viktigt att säkerställa att en god direktkontakt erhålls mellan de implanterade cellerna och defektbädden eftersom en sådan kontakt är avgörande för optimal vävnadsregeneration. I kliniska studier med ChondroCelect användes en periostal lambå som biologiskt membran. Vetenskapliga publikationer har visat att kommersiellt tillgängliga kollagenmembran kan användas som ett alternativ till periost vid ACI-förfaranden. ChondroCelect har dock inte utvärderats i kombination med kollagenmembran i kliniska studier, även om ett kommersiellt tillgängligt kollagenmembran har använts hos patienter som har behandlats med ChondroCelect inom humanitära program. De säkerhetsdata som har erhållits från dessa patienter tyder inte på att det finns anledning till särskilda betänkligheter när det gäller säkerheten och bekräftar den lägre incidens av hypertrofi som uppgifter i den vetenskapliga litteraturen anger vid användning av kollagenmembran jämfört med periost.

En teknisk variant av ACI-förfarandet är cellodlingsmetoden, där cellerna förodlas på ett kollagenmembran före implantationen. Med denna teknik, krävs en god fixering med hjälp av stygn längs med kollagenmembranets kanter för att säkerställa direktkontakt mellan de implanterade cellerna och defektbädden. Användning av fibrint klister istället för stygn för att säkra implantatet rekommenderas inte.

Implantationen bör följas av ett lämpligt rehabiliteringsprogram på ungefär ett år, enligt läkarens rekommendation (se avsnitt 4.4).

Fullständiga tekniska uppgifter om förfarandet i samband med denna implantationsteknik finns i bruksanvisningen till ChondroCelect.
För information om beredning och hantering av ChondroCelect, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot bovint serum.
ChondroCelect får inte användas vid avancerad osteoartrit i knäet.
Patienter med en femoral epifysplatta som inte är helt sluten

4.4 Varningar och försiktighet

Allmän information
ChondroCelect är en autolog produkt och får under inga omständigheter administreras till andra patienter.
Behandling av patienter med akut infektion i ben eller leder eller en aktuell sjukdomshistoria med sådana infektioner ska skjutas upp tills det har dokumenterats att patienten är återställd.

Försiktighet vid användning
Samtidiga ledproblem så som tidig osteoartrit, osteochondritis dissecans (OCD), knäinstabilitet, brosklesioner på andra ställen än i femurkondylen, lesioner i knäligament eller menisk, varus- eller valgusfelställning (onormal fördelning av belastningen på knäet) och inflammatorisk ledsjukdom är faktorer som potentiellt kan medföra komplikationer. I den pivotala studien av ChondroCelect uteslöts

patienter med dessa komorbiditeter i knäet från behandling. Om möjligt ska samtidiga knäproblem åtgärdas innan eller senast samtidigt med implantationen av ChondroCelect.
I den pivotala studien hade BMI (Body Mass Index) ingen betydelse för utfallet, men bibliografiska data visar att ett BMI över 30 kan inverka negativt på resultatet av förfarandet.

Rehabilitering
Vid implantation ska patienten följa ett lämpligt rehabiliteringsprogram och fysisk aktivitet ska återtas enligt läkarens rekommendation. Lämpliga rehabiliteringsanvisningar har tagits fram utifrån lesionens plats och storlek samt patientens profil. Alltför tidig och intensiv fysisk aktivitet kan innebära en risk för transplantatet och varaktigheten för den kliniska nyttan av ChondroCelect. Det behandlade knäet ska därför skyddas enligt de rekommendationer som sammanfattas i det lämpliga rehabiliteringsprogrammet för att undvika tidig skada som kan leda till funktionssvikt hos transplantatet.
Utförliga uppgifter och information om lämpligt rehabiliteringsprogram finns i bruksanvisningen till ChondroCelect.

Fall när ChondroCelect inte kan tillhandahållas
I vissa fall kan det hända att patientens kondrocyter, som ska användas som källa, inte kan expanderas eller att frisättningskriterierna inte uppfylls på grund av dålig biopsikvalitet, patientens egenskaper eller tillverkningsfel. Det kan därför hända att ChondroCelect inte kan tillhandahållas. Kirurgen informeras så tidigt som möjligt under processen och bör då välja en alternativ behandling för den berörda patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fibrinlim används som rutin vid ACI-förfaranden för att försegla ytterkanterna och förbättra vattentätheten hos det kompartment av biologiskt membran som används för att täcka defekten. Användning av fibrint klister inuti defektbroskbädden rekommenderas inte eftersom det kan leda till signifikant sämre resultat (se avsnitt 5.3). Den kvantitativa och kvalitativa sammansättningen av olika fibrinprodukter för försegling skiljer sig avsevärt. Interaktionsstudier *in vitro*-studier har utförts med ett kommersiellt tillgängligt fibrinlim som innehåller aprotinin (en fibrinolyshämmare av bovint ursprung). Studierna visade att användning av denna typ av fibrinförsegling tillsammans med ChondroCelect är säker. Inga interaktionsstudier har gjorts med andra typer av fibrinlim. Vid samtidig användning av en annan typ av fibrinlim med en syntetisk fibrinolyshämmare (tranexamsyra) i den pivotala kliniska prövningen gjordes dock inga iakttagelser som tydde på bristande säkerhet.

Smärtlindrande läkemedel ska användas enligt den ansvariga kirurgens rekommendationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Begränsade kliniska data finns tillgängliga för exponering av gravida för autologa broskceller. Konventionella studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet anses inte vara relevanta med tanke på den avsedda kliniska användningen av behandling med autologa celler och behandlingens natur. Eftersom ChondroCelect används för att reparera en broskdefekt i knäet och implanteras med ett ACI-förfarande vid öppen knäkirurgi rekommenderas ChondroCelect inte för gravida kvinnor.

Amning

Det finns inga data om användning av ChondroCelect under amning. Utifrån ChondroCelects lokala natur förutses inga biverkningar på ett ammande spädbarn. Ett beslut bör fattas om att eventuellt upphöra med amningen baserat på behandlingens fördelar för kvinnan jämfört med den potentiella risk som spädbarnet utsätts för.

Fertilitet

Det finns inga data om möjliga effekter på fertiliteten från behandling med ChondroCelect.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom det underliggande förfarandet är en kirurgisk åtgärd har implantation med ChondroCelect påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under den rehabiliteringsperiod som följer behandling med ChondroCelect ska patienterna rådgöra med sin behandlande läkare och följa råden strikt.
Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara begränsad under rehabiliteringsperioden.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en randomiserad, kontrollerad studie av målpopulationen behandlades 51 patienter med ChondroCelect. Hos dessa patienter användes en periostal lambå för att säkra implantatet. Biverkningar uppträdde hos 78,4 procent av patienterna under en 36 månader lång postoperativ uppföljningsperiod.

Förknippat med ChondroCelect:

- artralgi
- broskhypertrofi
- ledkrepitation
- ledutgjutning
- misslyckad behandling
- broskdelaminering

De biverkningar som listas är sådana som rapporterades oftast, där misslyckad behandling och broskdelaminering var de allvarligaste.

Förknippat med kirurgiska knäingrepp

- (postoperativ) ledsvullnad
- artralgi
- pyrexi
- artrofibros
- minskat rörelseomfång i knäleden

Som förväntat hade de flesta av de rapporterade biverkningarna samband med den öppna knäkirurgiska åtgärden. Dessa biverkningar var i allmänhet lindriga och försvann under veckorna efter operationen.

Lista över biverkningar i tabellform.

De listas enligt organsystemklass och frekvensområde. Frekvensområde definieras på följande sätt: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), ovanliga (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket ovanliga (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	**Mycket vanliga** ≥ 1/10	**Vanliga** ≥ 1/100, < 1/10	**Mindre vanliga** ≥ 1/1 000, < 1/100
Blodkärl		Djup ventrombos, Hematom, Ytlig flebit	Fettembolism, Tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg		Apné	Lungembolism

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100
och mediastinum			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Ineffektiv terapeutisk produkt, Gångrubbning, Nedsatt läkning, Överkänslighet på implantationsstället, Perifert ödem, Pyrexi	Atrofi, Obehag, Granulomatös lesion
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Komplikation relaterad till transplantatet, Delaminering av transplantatet, Broskskada, Skada, Ledskada, Reaktion på åtgärdsstället	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledsmärta, Broskhypertrofi, Ledkrepitation, Ledsvullnad	Artrofibros, Minskat rörelseomfång för leden, Ledutgjutning, Låsning i led, Artrit, Artropati, Bencysta, Bensvullnad, Bursit, Kondropati, Exostos, Hemartros, Ledinstabilitet, Ledstelhet, Lös kropp i led, Minskad rörlighet, Muskelatrofi, Osteoartrit, Synovialcysta, Synovit, Sensjukdom, Tendinit	Kondromalaci, Knäledsartros
Centrala och perifera nervsystemet		Autonom neuropati, Komplext regionalt smärtsyndrom, Smärta i extremitet, Perifer neuropati, Synkope, Trendelenburgs symtom	Hyperestesi, Migrän, Fotofobi, Övergående ischemisk attack
Undersökningar		Artroskopi	

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100
Hud och subkutan vävnad		Sårinfektion, Erysipelas, Erytem, Hypertrofiskt ärr, Postoperativ sårkomplikation, Klåda, Smärta i ärret, Sårruptur, Sårsekretion	Kliande ärr
Psykiska störningar			Oro
Magtarmkanalen		Illamående	

Beskrivning av vissa biverkningar

Artrofibros
Bland de patienter som deltog i humanitära program observerades en högre incidens av artrofibros och minskat rörelseomfång för leden i en undergrupp patienter med en patellarlesion (8,2 procent respektive 13,1 procent) jämfört med hos patienter utan patellarlesion (0,6 procent respektive 2,6 procent).

Broskhypertrofi
Hos majoriteten av de 370 patienter som deltog i det humanitära programmet användes ett kollagemembran i stället för en periostal lambå för att försegla defekten. Enligt aktuell litteratur kan incidensen av broskhypertrofi reduceras genom att ett kollagenmembran i stället för en periostal lambå används för att täcka lesionsstället (Gooding och medarbetare, 2006; Niemyer och medarbetare, 2008). När ett kollagenmembran användes för att försegla lesionsstället efter applicering av ChondroCelect rapporterades en incidens av broskhypertrofi på 1,8 procent jämfört med 25 procent enbart i den randomiserade kontrollerade prövningen.

Synovit och *subkondrala benskador* har rapporterats i djurmodeller och är möjliga risker förknippade med användningen av ChondroCelect.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra läkemedel för sjukdomar i muskel- och skelettsystemet,
ATC-kod: M09AX02

Inga konventionella farmakodynamiska studier har genomförts med ChondroCelect.

Klinisk effekt

ChondroCelects effekt studerades i en randomiserad, kontrollerad fas III-multicenterstudie (TIG/ACT/01/2000) och de första två åren av studiens fyraåriga förlängningsfas (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect jämfördes med mikrofrakturförfarande för reparation av enstaka symtomatiska brosklesioner i knäets femurkondyl. 51 patienter behandlades med ChondroCelect och 61 patienter behandlades med mikrofraktur. Patienter mellan 18 och 50 års ålder som hade en enstaka symtomatisk brosklesion mellan 1 och 5 cm^2 på femuralkondylen uppfyllde inklusionskriterierna. Patienterna kunde vara personer som inte hade behandlats tidigare eller som tidigare hade genomgått artroskopi eller en eller flera andra kirurgiska reparationsåtgärder. Patienter med patellofemoral brosklesion, OCD, med ett lesionsdjup på >0,5 cm och patienter som under de föregående 12 månaderna hade genomgått menisktransplantation, mosaikplastik och mikrofraktur uteslöts. Patienterna var tvungna att godta att aktivt följa ett strikt rehabiliteringsprotokoll och uppföljningsprogram.

Mediantiden sedan knäskadan uppkom var något längre i ChondroCelect-gruppen än i mikrofrakturgruppen (2,0 år jämfört med 1,6 år). Fler patienter i ChondroCelect-gruppen än i mikrofrakturgruppen hade tidigare genomgått knäkirurgi (88 procent jämfört med 77 procent). I ChondroCelect-gruppen hade 77 procent av patienterna en medial och 23 procent en lateral kondyldefekt.

Histologisk undersökning av reparationsbiopsin vid 12 månader visade överlägsen strukturell reparation i ChondroCelect-armen jämfört med i mikrofrakturarmen. Det kliniska utfallsmåttet KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) visade fortsatt förbättring i upp till 36 månader för båda behandlingsarmarna. Den uppskattade nyttan var större i ChondroCelect-gruppen men resultaten nådde inte statistisk signifikans. Vid den tidpunkten utvärderas 41 patienter i ChondroCelect-armen och 49 i mikrofrakturarmen. Patienter för vilka mindre än tre år hade gått sedan symtomdebuten (n=27 i ChondroCelect-armen och n=32 i mikrofrakturarmen) hade störst nytta av ChondroCelect. För gruppen med längre tid sedan symtomdebuten förelåg ingen märkbar skillnad mellan de båda grupperna. Återintervention på den behandlade lesionen på grund av delaminering av transplantatet eller periostlossning gjordes på 2 av 51 patienter inom 36 månader efter ChondroCelect-implantationen, jämfört med på 7 av 61 patienter som behandlades med mikrofraktur hos vilka broskreparationen var generellt otillräcklig eller inadekvat.

Efter en 5-årig uppföljningsperiod utvärderades 37 patienter i ChondroCelect-grenen och 40 i mikrofraktur-grenen. Totalt sett höll den, över baslinjen efter 36 månaders observerade, kliniska fördelen med ChondroCelect-implantaten i sig i upp till 60 månader efter behandlingen. Vid den tidpunkten kunde inte längre några signifikanta skillnader beträffande klinisk fördel iakttas mellan ChondroCelect och mikrofraktur. I undergruppen patienter med nylig symptomdebut (< 3 år) var den kliniska fördelen med ChondroCelect jämfört med mikrofraktur signifikant större, vilket bekräftade resultatet efter 36 månader. För patienter med längre tid sedan symptomdebuten, presterade båda behandlingarna lika. Sju patienter behandlade med ChondroCelect krävde ett nytt ingrepp, jämfört med 10 patienter i mikrofraktur-gruppen. Behandlingssvikt i ChondroCelect-gruppen berodde i allmänhet på att transplantationen delaminerats.

Patienter med lesioner större än 5 cm^2 behandlades endast inom det humanitära programmet. Säkerhetsdata erhållna från dessa patienter tyder inte på att det finns några skäl till betänkligheter gällande säkerheten. Insamling av ytterligare kliniska data för patienter med större lesioner planeras i framtiden.

16 patienter under 18 års ålder har behandlats med ChondroCelect inom humanitära program. Inga specifika säkerhetsrisker konstaterades för dessa patienter. Om man enligt den ansvariga kirurgens bedömning av nyttan i förhållande till riskerna bör överväga behandling av patienter under 18 års ålder ska särskild uppmärksamhet fästas vid att tillväxtplattan är helt sluten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Läkemedlet implanteras lokalt.

På grund av ChondroCelects beskaffenhet och avsedda kliniska användning är studier av farmakokinetik, absorption, distribution, metabolism och eliminering inte tillämpliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data baserade på implantation av expanderade broskceller i getter och möss avslöjade inte några särskilda faror för människor.
I studier med getter observerades lindriga symtom på synovit hos majoriteten av djuren, inklusive kontrollerna, tio veckor efter operation. Inflammationen gick tillbaka med tiden och parametrarna återgick till baslinjenivåerna. Endast vissa mycket lindriga och lokala symtom på synovit kvarstod hos några få djur. Man antar att dessa reaktioner i huvudsak har samband med det kirurgiska ingreppet, men en potentiell inverkan av expanderade kondrocyter kan inte uteslutas helt.
I en studie med får visade majoriteten av djuren penetration av de transplanterade cellerna i subkondralt ben. I två av dessa fall observerades fullständig penetration av underliggande benmärg. Detta fynd kan ha att göra med oförmågan att tillämpa en progressivt ökande belastning under de postoperativa betingelserna utan belastning och kan därför inte till fullo extrapoleras till situationen för människor.
En teknisk variant av ACI-proceduren är en metod med utsådd av celler, varvid cellerna utsås på ett kollagenmembran före implantation. Enligt en preklinisk studie i den ortotopiska getmodellen verkar det som om denna teknik producerade resultat som kan jämföras med Brittberg-tekniken, förutsatt att god fixation erhålls med stygn längs kollagenmembranets kanter. Användning av fibrint klister inuti defektbroskbädden i stället för stygn för att hålla fast implantatet ledde till signifikant sämre resultat, vilket verkar innebära att de implanterade cellerna kräver direktkontakt med defektbädden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

DMEM (Dulbecco’s Modified Eagles Medium) (innehåller aminosyror, vitaminer, salter och kolhydrater).

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

48 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras mellan 15°C och 25°C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Skydda läkemedlet från ljus och bakterie- och svampkontamination genom att förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna med läkemedlet i falconröret i den yttre plastbehållaren med skruvlock.
Får ej bestrålas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

ChondroCelect tillhandahålls som en individuell behandlingsdos (falconrör) i 1 till 3 stycken 1 ml injektionsflaskor av typ I-glas. Varje injektionsflaska innehåller 0,4 ml suspension av autologa humana broskceller och är försluten med en klorbutylpropp och en aluminiumförsegling. Injektionsflaskorna är placerade i ett sterilt falconrör med skruvlock av plast.

Falconröret är placerat i en plastbehållare med skruvlock tillsammans med kirurgimaterial (en steril 1 ml-spruta, en 18G intravenös kateter och två bitar Vicryl (6,0) samt en temperaturmonitor).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ChondroCelect är endast avsett för autolog användning. Före implantationen ska patientens namn kontrolleras mot patient-/donatoridentifieringen i leveransdokumentationen och på injektionsflaskan med läkemedlet.

Före administrering ska ChondroCelect återsuspenderas genom försiktig knackning på injektionsflaskan så att cellerna återgår i suspension.

ChondroCelect ska inte steriliseras. Om injektionsflaskan med ChondroCelect är skadad, eller om dess sterilitet har brutits, får läkemedlet inte användas utan måste returneras till TiGenix.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TiGenix NV
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/563/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 oktober 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 22 augusti 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V.
Urmonderbaan 20B
6167 RD Geleen
Nederländerna

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
B-3001 LEUVEN
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att läkemedlet endast distribueras till vårdinrättningar som uppfyller de kriterier som beskrivs i riskhanteringsplanen.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Farmakovigilanssystem**

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erfoderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska innan läkemedlet distribueras till en bestämd vårdinrättning säkerställa att samtliga kirurger och annan vårdpersonal som deltar i hanteringen och administreringen av ChondroCelect eller dess beståndsdelar samt personer som deltar i uppföljningen av patienter som behandlas med ChondroCelect vid vårdinrättningen får utbildning i enlighet med det utbildningsprogram som beskrivs i riskhanteringsplanen.

Utbildningsmaterialet för vårdpersonal ska innehålla följande delar:

- Utbildningsmaterial för kirurger
- Utbildningsmaterial för annan vårdpersonal
- Informerat samtycke för patienterna som ska undertecknas före behandling med ChondroCelect

Utbildningsmaterialet för kirurger ska innefatta följande viktiga budskap och delar:

- Produktresumén
- Biopsitagningsförfarandet
- Den kirurgiska checklistan som ska ifyllas i operationssalen omedelbart före den första incisionen för att bekräfta att det rör sig om rätt patient, rätt läkemedel, rätt sida av implantationen och typen av biologiskt membran och fibrinlim som ska användas vid förfarandet.
- Implantationsförfarandet som sker genom artrotomi av knäled
- Uppföljningsprotokollet

Utbildningsmaterialet för annan vårdpersonal ska innefatta följande viktiga budskap och delar:

- Produktresumén
- Behovet av att kontrollera donatorer med hjälp av frågeformulär för patienterna och laboratorietester för hepatit C, hepatit B, hiv och syfilis
- Hanteringen av biopsitagningen
- Hanteringen av ChondroCelect och förberedelsen av läkemedlet för implantationen
- Schemat för uppföljning av patienterna
- Rekommenderad sjukgymnastik

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej tillämpligt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Vit behållare med skruvlock

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter, suspension för implantation

Karakteriserade viabla autologa broskceller, expanderade *ex vivo*, som uttrycker specifika markörproteiner.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 4 miljoner autologa humana broskceller i 0,4 ml, motsvarande en koncentration på 10 000 celler/mikroliter.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Suspension för implantation
1 falconrör med 1,2 eller 3 injektionsflaskor (x 0,4 ml)
Injektionsflaskorna levereras med kirurgimaterial (en steril 1 ml-spruta, en 18G intravenös kateter och två bitar Vicryl (6,0))

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För implantation.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat (DD månad ÅÅÅÅ) vid {klockslag} MET

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15°C och 25°C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Skydda läkemedlet från ljus och bakterie- och svampkontamination genom att förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna med läkemedlet i falconröret i den yttre plastbehållaren med skruvlock.
Utsätt inte läkemedlet för radioaktiv strålning (röntgenstrålning).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Bortskaffas enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TiGenix N.V., Romeinse straat 12/2, 3001 Leuven, Belgien
Tel: +32 16396060
Fax: +32 16396070
info@tigenix.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/563/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER , DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Batch {batchnummer}
Patientnummer (Pt N°) {patientnummer}
Patientinitialer (Pt initials) {patientinitialer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Falconrör

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter, suspension för implantation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat (DD månad ÅÅÅÅ) vid {klockslag} MET

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Batch {batchnummer}
Pt N° {patientnummer}
Pt initialer {patientinitialer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1, 2 eller 3 injektionsflaskor x 0,4 ml

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ChondroCelect

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat (DD månad ÅÅÅÅ) vid {klockslag} MET

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Batch {batchnummer}
Pt N° {patientnummer}
Pt initialer {patientinitialer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter, suspension för implantation
Karakteriserade viabla autologa broskceller, expanderade *ex vivo*, som uttrycker specifika markörproteiner

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, kirurg eller sjukgymnast.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, kirurg eller sjukgymnast. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad ChondroCelect är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ChondroCelect
3. Hur du använder ChondroCelect
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ChondroCelect ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ChondroCelect är och vad det används för

ChondroCelect består av autologa odlade broskceller. Läkemedlet framställs från ett litet prov av broskceller (en biopsi) som tas från ditt knä.

- **Autolog** innebär att dina egna celler används för att framställa ChondroCelect.

- **Brosk** är en vävnad som finns i alla leder. Brosket skyddar skelettbenens ändar och gör att lederna kan fungera smidigt.

ChondroCelect används för att reparera enstaka symtomatiska broskdefekter i knäets femurkondyl hos vuxna. En defekt kan orsakas av ett akut trauma, till exempel ett fall. Den kan också orsakas av repetitivt trauma, som ett resultat av övervikt eller på grund av felaktig belastning på knäet som ett resultat av deformerat knä.

- **Femurkondylen** är den ände av lårbenet som utgör en del av ditt knä.

2. Vad du behöver veta innan du använder ChondroCelect

Använd inte ChondroCelect om du:
- är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6), eller mot bovint serum.
- lider av avancerad osteoartrit (degenerativ ledsjukdom) i knäet.
- har en tillväxtplatta i knäet som inte är helt sluten.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, kirurg eller sjukgymnast innan du använder ChondroCelect.

- Om du har en akut infektion i ben eller leder eller en aktuell sjukdomshistoria med en sådan ska din behandling skjutas upp tills det kan dokumenteras att du är återställd.

- Användning av ChondroCelect rekommenderas i allmänhet inte om du är överviktig (dvs. har ett BMI över 30) eftersom det kan påverka behandlingsresultaten. Din kirurg kan ge dig mer information.

- ChondroCelect rekommenderas inte för reparation av broskdefekter på andra ställen än i femuralkondylen.

- ChondroCelect ska implanteras i ett i övrigt friskt knä. Detta innebär att andra knäproblem, till exempel lesioner i knäligament eller menisk, ska korrigeras före eller under implantation med ChondroCelect.

- Du ska återgå till fysisk aktivitet enligt den rehabiliteringsplan som rekommenderas av sjukgymnasten. Alltför tidig och intensiv fysisk aktivitet kan innebära en risk för transplantatet och kan påverka hur länge den kliniska nyttan av ChondroCelect varar.

Övriga fall när ChondroCelect inte kan tillhandahållas
Även om kirurgen redan har tagit ett litet prov av broskceller (en biopsi) som behövs för att framställa läkemedlet kan det hända att behandling med ChondroCelect inte är lämplig för dig. Detta är fallet om biopsins kvalitet inte räcker för att framställa ChondroCelect eller, i vissa fall, om cellerna inte kan odlas på laboratoriet eller om cellerna efter expansion inte uppfyller alla kvalitetskrav. Din kirurg kommer att underrättas och kan behöva välja en alternativ behandling för dig.

Barn och ungdomar
ChondroCelect rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och ChondroCelect
Tala om för läkare eller sjukgymnast om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
Säker användning av ChondroCelect tillsammans med andra läkemedel har inte studerats.
Be din läkare om mer information om vilka smärtlindrande läkemedel som är säkra att använda.

Graviditet och amning
Säker användning av ChondroCelect har inte visats under graviditet och amning.
ChondroCelect rekommenderas inte för gravida och ammande kvinnor.
Berätta för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Körförmåga och användning av maskiner
Den kirurgiska åtgärden kommer att ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara begränsad under rehabiliteringsperioden, och du ska noga följa de anvisningar du får av läkare, kirurg eller sjukgymnast under denna period.

3. Hur du använder ChondroCelect

ChondroCelect kan bara förskrivas och implanteras av en ortoped på ett sjukhus.
Behandling med ChondroCelect: ett tvåstegsförfarande

Besök 1: bedömning av broskdefekt och biopsi

Vid det första besöket kommer kirurgen att bedöma din broskdefekt genom en explorativ operation (artroskopi). En artroskopi görs genom en mycket liten incision (snitt) i huden med hjälp av ett smalt teleskop (artroskop) så att man kan se knäets insida. Om kirurgen beslutar att behandling med ChondroCelect är lämplig för dig tar han/hon ett litet prov av broskceller (en biopsi) från ditt knä. Detta broskprov används för att framställa ChondroCelect.
Det tar minst fyra veckor att välja ut och odla cellerna för framställning av ChondroCelect.

Besök 2: Implantation av ChondroCelect

Broskcellerna implanteras i broskdefekten genom öppen knäkirurgi. Detta kallas ACI (Autologous Chondrocyte implantation – autolog kondrocytimplantation). Syftet är att över tid reparera defekten med friskt och fungerande brosk.
Ett biologiskt membran sys på över defekten för att hålla broskcellerna på plats.

Rehabilitering

Efter operationen måste du följa ett rehabiliteringsprogram under ungefär ett år för att ditt knä ska läka bra. Läkaren eller sjukgymnasten ger dig mer information om din rehabilitering.

Det är mycket viktigt att du noga följer de rekommendationer du får av din läkare och/eller sjukgymnast. Om du inte följer rehabiliteringsschemat ökar risken för att behandlingen inte ska fungera.

Du ska vara mycket försiktig med att böja och belasta ditt behandlade knä. Under rehabiliteringsperioden ökar du gradvis belastningen på knäet, anpassat efter din vikt och broskdefektens storlek. Du får bära en skena för att skydda knäet.

Rådfråga din läkare eller sjukgymnast om du har fler frågor om användningen av detta läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna av implantation med ChondroCelect har att göra med den öppna knäkirurgin. I allmänhet är dessa biverkningar ganska lindriga och försvinner inom några veckor från operationen.

Du känner igen de flesta av de biverkningar som drabbar lederna om du har symtom som smärta, klickande, skärande förnimmelser, låsning, svullnad, begränsad böjlighet och styvhet i knäet. Berätta omedelbart för din läkare om du drabbas av något av dessa symtom.

Mycket vanliga biverkningar (påverkar fler än 1 av 10 användare) inkluderar: ledsmärta (artralgi), överväxt av broskceller (broskhypertrofi), upplevelse av krepitation (knaster) eller klickande när leden rörs och ledsvullnad.

Vanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 användare av 100) inkluderar: begränsad rörlighet i knäet (artrofibros, minskat rörelseomfång för leden, minskad rörlighet), överskott av ledvätska i leden (ledutgjutning), låsning av leden, inflammation (artrit, bursit, synovit), vätskefylld kavitet i knäet (bencysta, synovialcysta), svullnad av benet, brosksjukdom (kondropati), benign bentillväxt (exostos), blod i en led (hemartros), ledinstabilitet, ledstelhet, lös kropp i leden, försvagning av muskeln (muskelatrofi, Trendelenburgs symtom), degenerativ ledsjukdom (osteoartrit), sensjukdom, seninflammation (tendinit), nedsatt läkning, behandlingssvikt, gångrubbning, överkänslighet på implantationsstället, perifert ödem, feber (pyrexi), postoperativ sårkomplikation (reaktion på sårställe), sårinfektion (inklusive rosfeber), rodnad, ärröverväxt, klåda, ärrsmärta, sårlossning, sårsekretion lossning av transplantat eller membran (komplikation relaterad till transplantatet, delaminering av transplantatet), skada (broskskada, ledskada), blodpropp i en djupt liggande ven i benet (djup ventrombos), stort blåmärke (hematom), ytlig veninflammation (flebit), illamående, smärta eller nervsjukdom (smärta i armar och ben, perifer neuropati, komplext regionalt smärtsyndrom, autonom neuropati), synkope, apné, artroskopi.

Ovanliga biverkningar (påverkar 1 till 10 användare av 1 000) inkluderar: oro, överkänslighud och syn, migrän, ministroke (övergående ischemisk attack), fett som kommer in i blodcirkulationen (fettembolism), venblockering och -inflammation (tromboflebit), blockering av en lungartär

(lungembolism), kliande ärr, smärta på knäets framsida (kondromalaci), vävnadsnedbrytning i knäet (knäledsartros, atrofi), obehag, kronisk inflammation (granulomatös lesion).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjukgymnast. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ChondroCelect ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på behållaren och injektionsflaskan efter ”Utg.dat”.

Förvaras mellan 15°C och 25°C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Skydda läkemedlet från ljus och bakterie- och svampkontamination genom att förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna med läkemedlet i falconröret i den yttre plastbehållaren med skruvlock.
Får ej bestrålas.

Eftersom läkemedlet används vid öppen knäkirurgi ansvarar sjukhuspersonalen för korrekt förvaring av läkemedlet både före och efter användning samt för korrekt bortskaffande av det.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen i ChondroCelect är en behandlingsdos av viabla autologa humana broskceller i injektionsflaskor som innehåller 4 miljoner celler i 0,4 ml, motsvarande en koncentration av 10 000 celler/mikroliter.
- Övriga innehållsämnen är steril, buffrad DMEM (Dulbecco’s Modified Eagles Medium), en vätska som innehåller aminosyror, vitaminer, salter och kolhydrater för förvaring av cellerna i injektionsflaskan.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
ChondroCelect är en cellsuspension (en vätska) för implantation. Cellerna hålls vid liv i en liten steril injektionsflaska. Läkemedlet är förpackat i flera lager förpackningsmaterial som garanterar sterilitet och stabila temperaturbetingelser i 48 timmar vid förvaring i rumstemperatur.
Varje förpackning innehåller en individuell behandlingsdos med 1 till 3 injektionsflaskor, beroende på hur många celler som behövs för att behandla den specifika lesionsstorleken.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:
TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN
Belgien
+32 16396060
+32 16396070
info@tigenix.com

Tillverkare:
PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}.>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Bilaga IV

Skäl för ytterligare en förnyelse

Skäl för ytterligare en förnyelse

Baserat på de uppgifter som gjorts tillgängliga sedan det ursprungliga godkännandet beviljats, bedömer CHMP att nytta-riskbalansen för ChondroCelect förblir positiv, men anser att säkerhetsprofilen bör övervakas noga av följande skäl:

Enbart 907 patienter har hittills exponerats, inklusive patienter som behandlats med ChondroCelect inom de kliniska prövningar som genomförts för att understödja den medicinska bedömningen av ChondroCelect. Erfarenheter efter marknadsföringen med hänsyn till antal patienter, dvs. 444 patienter och löptiden av uppföljningen är fortfarande ganska begränsad, och beviljas inte förnyelse med obegränsad giltighet.

CHMP har beslutat att MAH ska fortsätta att lämna in årliga PSUR.

Därför, baserat på säkerhetsprofilen för ChondroCelect, som kräver inlämning av årliga PSUR, har CHMP dragit slutsatsen att MAH ska lämna in en en förnyad ansökan efter 5 år.