

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ChondroCelect 10 000 клетки/микролитър суспензия за имплантиране

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Охарактеризирани жизнеспособни автоложни хрущялни клетки, отгледани *ex vivo*, експресиращи специфични маркерни протеини.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон с продукта съдържа 4 милиона автоложни човешки хрущялни клетки в 0,4 ml клетъчна суспензия, което съответства на концентрация от 10 000 клетки/микролитър.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия за имплантиране

Преди ресуспендиране клетките се утаяват на дъното на съда, като образуват сивобелезникав слой, а помощното вещество представлява прозрачна безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възстановяване на единични симптоматични хрущялни дефекти на кондила на бедрената кост на коляното (степен III или IV според Международното сдружение за възстановяване на хрущяла [ICRS]) при възрастни. Възможно е да има съпътстващи асимптоматични хрущялни лезии (степен I или II според ICRS). Демонстрирането на ефикасността се основава на контролирано изпитване на произволен принцип, при което се оценява ефикасността на ChondroCelect при пациенти с лезии от 1—5 cm².

4.2 Дозировка и начин на приложение

ChondroCelect трябва да се прилага от хирург с подходяща квалификация и е ограничен за използване единствено в болнична обстановка. ChondroCelect е предназначен единствено за автоложна употреба и трябва да се прилага заедно с дебридман (подготовка на дефектния слой), физическо запечатване на лезията (поставяне на биологична мембрана, за предпочитане колагенна мембрана) и рехабилитация.

Дозировка

Количеството клетки, което трябва да се приложи, зависи от размера (повърхността в cm²) на хрущялния дефект. Всеки продукт съдържа индивидуална доза за лечение с достатъчен брой клетки за лечение на предварително определен размер на лезията, измерен при извършването на биопсия. Препоръчителната доза ChondroCelect е 0,8 до 1 милион клетки/cm², което съответства на 80 до 100 микролитра от продукта/cm² дефект.

Популация на хора в старческа възраст

Употребата на ChondroCelect не е проучвана при тази възрастова група.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши (на възраст под 18 години) не са установени. Поради тази причина ChondroCelect не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

За имплантиране.

ChondroCelect е предназначен за употреба единствено при автоложно възстановяване на хрущяла и се прилага на пациенти в процедура на автоложно имплантиране на хондроцит (ACI).

Имплантирането на ChondroCelect трябва да се извърши по време на артротомия в стерилни условия и изисква както подготовка на дефектния слой, така и запечатване (биологична мембрана) за закрепване на импланта. Преди фиксирането на мембраната и имплантирането на клетките трябва да се постигне пълна ставна хемостаза. По време на процедурата по автоложна хондроцитна трансплантация (ACI) е важно да се осигури добър, пряк контакт на имплантираните клетки с дефектния слой, като този контакт е от първостепенно значение за оптималната регенерация на тъканта. При клинични проучвания с ChondroCelect за биологична мембрана е използвано периостално ламбо. Научните публикации показват, че наличните в търговската мрежа колагенни мембрани може да се използват като алтернатива на надкостницата при процедури на ACI. Не е направена оценка на ChondroCelect обаче в комбинация с колагенни мембрани при клинични проучвания, въпреки че вече са използвани налични в търговската мрежа колагенни мембрани на пациенти, лекувани с ChondroCelect в програма с милосърдна цел. Данните за безопасността, получени при тези пациенти, не сочат за конкретни проблеми с безопасността и потвърждават по-ниска честота на хипертрофия, както е указано в научната литература относно използването на колагенни мембрани спрямо надкостница.

Технически вариант на ACI процедурата е методът за посяване на клетки, при който клетките се посяват върху колагенна мембрана преди имплантирането. При тази техника се изисква добра фиксация посредством шевове върху ръбовете на колагенната мембрана, за да се осигури директен контакт на имплантираните клетки с дефектното легло. Не се препоръчва използването само на фибриново лепило вместо шевове за закрепване на имплантата.

След имплантирането трябва да се следва съответен режим на рехабилитация в продължение на приблизително една година съгласно препоръката на лекаря (вж. точка 4.4).

Пълни технически данни за процедурите, свързани с тази техника на имплантиране, може да се намерят в ръководството за потребителя на ChondroCelect.

За информация за подготовката и обработката на ChondroCelect вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1, или към говежди серум.

ChondroCelect не трябва да се използва при случаи на напреднал остеоартрит на коляното.

Пациенти с феморална епифизна растежна пластина, която не е напълно затворена.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

ChondroCelect представлява автоложен продукт и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти.

При пациенти с остри или с анамнеза за скорошни костни или ставни инфекции трябва временно да се отложи лечението, докато не се докаже възстановяване от тези инфекции.

Предпазни мерки при употреба

Съпътстващите проблеми с колената, като например ранен остеоартрит, дисекиращ остеохондрит (OCD), нестабилност на коляното, хрущялни лезии на места, различни от кондила на бедрената кост, лезии на връзките на колянната става или на менискуса, извивания навън или навътре (необичайно разпределение на тежестта в коляното) и възпалителна болест на ставите, представляват потенциални усложняващи фактори. При основното проучване на ChondroCelect пациентите с подобни допълнителни проблеми с колената са изключени от лечението. Когато това е възможно, съпътстващите проблеми с колената трябва да се отстраняват преди или най-много по време на имплантирането на ChondroCelect. При основното проучване индексът на телесната маса (ИТМ) не оказва влияние на резултата, но библиографските данни показват, че ИТМ над 30 може да повлияе неблагоприятно на успеха на процедурата.

Рехабилитация

След имплантирането пациентът трябва да спазва подходящ режим на рехабилитация и физическата активност трябва да се възобновява по лекарско предписание. В зависимост от местоположението, размера на лезията и профила на пациента, са разработени подходящи указания за рехабилитация. Прекалено ранна и енергична активност може да компрометира присаждането и продължителността на клиничната полза от ChondroCelect. Поради тази причина лекуваното коляно трябва да бъде защитено съобразно препоръките, изложени в съответния режим за рехабилитация, за да се избегне ранно увреждане, което може да доведе до неуспешно присаждане.

Подробности и информация за подходящия режим за рехабилитация може да се намерят в ръководството за потребителя на ChondroCelect.

Случаи, в които ChondroCelect не може да се прилага

В някои случаи е възможно хондроцитите на пациента да не могат да се увеличат или критериите за делене да не са спазени поради слабо качество на биопсията, характеристиките на пациента или производствена грешка. Поради това е възможно ChondroCelect да не може да се приложи. Хирургът ще бъде информиран възможно най-рано по време на процеса и след това ще трябва избере алтернативно лечение за съответния пациент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При процедури на АСІ обикновено се използват фибринови лепила за запечатване на външните краища и за подобряване на непромокаемостта на отделението на биологичната мембрана, използвана за покриване на дефекта. Не се препоръчва използването на фибриново лепило вътре в дефектния слой на хрущяла, тъй като това може да доведе до значително по-неблагоприятен изход (вж. точка 5.3). Фибриновите лепила се различават значително по своя количествен и качествен състав. Бяха проведени изследвания за *in vitro* взаимодействие с достъпно в търговската мрежа фибриново лепило, съдържащо апротинин (инхибитор на фибринолизата от говеждо произход). Тези изследвания демонстрираха, че този тип фибриново лепило може да се използва безопасно с ChondroCelect. Не са провеждани никакви изследвания за взаимодействие с друг тип фибринови лепила. Едновременно използване на друг тип фибриново лепило заедно със синтетичен инхибитор на фибринолизата (транексаминова киселина) в основното клинично изпитване обаче не показва никакви сигнали по отношение на безопасността.

Болкоуспокояващите лекарства трябва да се използват съгласно препоръките на отговорния хирург.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност.

Конвенционалните проучвания за токсичност по отношение на репродукцията и развитието не се считат за уместни предвид естеството на продукта и предвидената клинична употреба за лечение с автоложни клетки.

Тъй като ChondroCelect се използва за възстановяване на хрущялен дефект в коляното и се имплантира с процедура на ACI с помощта на открита операция на коляното, той не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Липсват данни за употребата на ChondroCelect при кърмене. Като се има предвид локалният характер на ChondroCelect, не се очакват нежелани реакции по отношение на кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето, като се вземат предвид потенциалните ползи от лечението за жената и потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за възможни ефекти на лечението с ChondroCelect върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради хирургическото естество на основната процедура имплантирането с ChondroCelect има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. През периода на рехабилитация, последващ лечението с ChondroCelect, пациентите трябва да се консултират с лекуващия лекар и да спазват стриктно неговите съвети.

Шофирането на автомобили и използването на машини може да бъде ограничено през периода на рехабилитация.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При рандомизирано контролирано проучване на целевата популация, 51 пациенти са лекувани с ChondroCelect. При тези пациенти е използвано периостално ламбо за закрепване на импланта. Нежелани реакции възникват при 78,4% от пациентите в рамките на 36-месечен следоперативен период на наблюдение.

Свързани с ChondroCelect:

- артралгия,
- хипертрофия на хрущяла,
- пукане в ставите,
- ставен излив,
- неуспешно лечение,
- разслояване.

Изброените нежелани реакции са най-често срещаните, като неуспехът на лечението и разслояването са най-сериозните.

Свързани с хирургическата интервенция на коляното

- (постоперативен) ставен оток,
- артралгия,
- пирексия,
- артрофиброза,
- намален обхват на движение в коляното.

Повечето от отчетените нежелани реакции са очаквани, тъй като са свързани с откритата хирургична процедура на коляното. Като цяло те са леки и изчезват до няколко седмици след операцията.

Табличен списък на нежеланите реакции

Изброени са по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
Съдови нарушения		тромбоза на дълбоки вени, хематом, повърхностен флебит	Мастен емболизъм, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Апнея	Белодробен емболизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Неефективен лекарствен продукт, нарушена походка, нарушено зарастване на рани, свръхчувствителност на мястото на имплантиране, периферен оток, пирексия	Атрофия, неразположение, грануломатозна лезия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Усложнение при присадката, разслояване на присадката, нараняване на хрущяла, нараняване, нараняване на ставата, реакция на мястото на интервенцията	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, хипертрофия на хрущяла, пукане в ставите подуване на ставите.	Артрофиброза, намален обхват на движение на ставата, ставен излив, блокиране на ставата, артрит, артропатия, киста на костта, оток на костта, бурсит, хондропатия, екзостоза, хемартроза, нестабилност на	Хондромалация, гонартроза

Системо-органични класове	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
		ставата, скованост на ставата, свободно подвижно тяло в ставата, намаляване на подвижността, атрофия на мускулите, остеоартрит, синовиална киста, синовит, нарушение на сухожилията, възпаление на сухожилие	
Нарушения на нервната система		Автономна невропатия, комплексен регионален болков синдром, болки в крайниците, периферна невропатия, синкоп, симптом на Тренделенбург	Хиперестезия, мигрена, фотофобия, преходен исхемичен пристъп
Изследвания		Артроскопия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Инфекция на раната, еризипел, еритем, хипертрофичен белег, следоперативно усложнение на раната, пруритус, болка от ръбцова тъкан, отваряне на раната, секреция от раната	Сърбящ белег
Психични нарушения			Тревожност
Стомашно-чревни нарушения		Гадене	

Описание на избрани нежелани реакции

Артрофиброза

При пациентите по програма с милосърдна цел се наблюдава по-висока заболеваемост от артрофиброза и намален обхват на движение на ставата в подгрупа от пациенти с лезия на пателата (съответно 8,2% и 13,1%) в сравнение с пациенти без лезии на пателата (съответно 0,6% и 2,6%).

Хипертрофия на хрущяла

При по-голямата част от 370-те пациенти, включени в програмата с милосърдна цел е използвана колагенна мембрана вместо периостално ламбо за запечатване на дефекта. Според актуалната литература заболеваемостта от а хипертрофия на хрущяла може да се намали, като за покриване на лезията се използва колагенна мембрана вместо периостално ламбо (Gooding et

al., 2006; Niemeyer et al., 2008). В случаите, в които е използвана колагенна мембрана за запечатване на мястото на лезията след прилагане на ChondroCelect, отчетената заболяемост от хипертрофия на хрущяла е 1,8% спрямо 25% в рандомизираното контролирано изпитване.

Синовит и субхондрални травми на костта се съобщават за модели на животни и представляват възможни рискове при употребата на ChondroCelect.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболявания на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX02

Все още не са проведени конвенционални фармакодинамични изпитвания за ChondroCelect.

Клинична ефикасност

Ефикасността на ChondroCelect е изследвана във фаза III, мултицентрично рандомизирано контролирано изпитване (TIG/ACT/01/2000) и първите две години от неговата 4-годишна фаза на удължаване (TIG/ACT/01/2000EXT). Направено е сравнение на ChondroCelect спрямо процедурата на микрофрактура при възстановяването на симптоматични единични лезии на хрущяла на кондила на бедрената кост на коляното. 51 пациенти са лекувани с ChondroCelect, 61 пациенти са лекувани с микрофрактура. На критериите за включване отговарят пациенти на възраст между 18 и 50 години, които са имали единична симптоматична лезия на хрущяла между 1 и 5 cm² от кондила на бедрената кост. Пациентите може да не са подлагани на лечение или може да са били подлагани на предишна артроскопия или други процедури по хирургическо възстановяване. Пациенти с лезия на хрущяла в пателофеморалната област, OCD, дълбочина на лезията >0,5 cm, предишен менискален трансплант, предишна мозаична пластика и предишна микрофрактура през последните 12 месеца са изключени. Пациентите са се съгласили активно да участват в строги рехабилитационни процедури и програма за наблюдение.

Медианата на времето от началото на увреждането на коляното при групата пациенти, лекувани с ChondroCelect, е малко по-дълго от това при групата пациенти, лекувани с микрофрактура (2,0 години спрямо 1,6 години). Повече пациенти в групата, лекувана с ChondroCelect, в сравнение с пациентите в групата, лекувана с микрофрактура, са били подложени на предишна операция на коляното (88% спрямо 77%). В групата, лекувана с ChondroCelect, 77% от пациентите са имали среден дефект на кондила, а 23% – страничен.

Хистологичното изследване на резултата от биопсията на възстановената тъкан след 12 месеца показва по-добро възстановяване на структурата при групата, лекувана с ChondroCelect, спрямо тази, лекувана с микрофрактура. Отбелязано е непрекъснато подобрене до 36 месеца по отношение на клиничната мярка за измерване на резултата KOOS (скор на резултата при увреждане на коляното и остеоартрит – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) и при

двата типа лечение. Прогнозираната полза е по-голяма в групата, лекувана с ChondroCelect, но резултатите не са статистически значими. Към този момент 41 пациенти са изследвани от групата, лекувана с ChondroCelect, и 49 от групата, лекувана с микрофрактура. Най-голяма полза от лечението с ChondroCelect имат пациенти с по-малко от 3 години след възникването на симптомите ($n=27$ в групата, лекувана с ChondroCelect, и $n=32$ в групата, лекувана с микрофрактура). За групата с по-дълъг период след възникването на симптомите няма забележими разлики между двете групи. Повторна интервенция в областта на лекуваната лезия за разслояване на присадката (или за отпускане на надкостницата възникна при 2 от 51 пациенти в рамките на 36 месеца след имплантирането на ChondroCelect в сравнение със 7 от 61 пациенти, лекувани с микрофрактура, при които като цяло е имало недостатъчно или незадоволително възстановяване на хрущяла.

След 5-годишния период на проследяване, в рамото ChondroCelect са били оценени 37 пациенти, а в рамото с микрофрактура – 40 пациенти. Като цяло, наблюдаваната клинично значима полза от имплантиране на ChondroCelect над изходното ниво след 36 месеца се поддържа до 60 месеца след лечението. В този момент не е наблюдавана статистически значима разлика в клиничната полза между ChondroCelect и микрофрактура. В подгрупата на пациенти със скорошна появата на симптомите (< 3 години), клиничната полза от ChondroCelect в сравнение с микрофрактура е значително по-голяма, потвърждавайки резултатите на 36 месеца след лечението. При пациенти с по-дълъг период от поява на симптомите, и двете лечения са извършени еднакво. Седем пациенти, лекувани с ChondroCelect, са се нуждаели от повторна интервенция, в сравнение с 10 пациенти в групата с микрофрактура. Неуспехът на лечението в групата на ChondroCelect обикновено е свързан с разслояване на присадката.

Пациенти с лезии над 5 cm^2 са лекувани единствено в условията на програма с милосърдна цел. Данните за безопасността, получени при тези пациенти, не сочат за конкретни проблеми с безопасността. Предвижда се в бъдеще да се съберат допълнителни клинични данни при пациенти с по-големи лезии.

Шестнадесет пациенти под 18 годишна възраст са лекувани с ChondroCelect в условията на програма с милосърдна цел. При тях не са открити специфични сигнали за рискове за безопасността. Ако въз основа на оценката на съотношението полза/риск, направена от отговорния хирург, се налага лечение на пациенти под 18 годишна възраст, трябва да се обърне специално внимание на това дали растежната пластинка е напълно затворена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Продуктът се имплантира локално.

Естеството и клиничното предназначение на ChondroCelect са такива, че конвенционалните изследвания за фармакокинетиката, абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминирането не са приложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни на базата на имплантирането на хрущялни клетки, отгледани в плъхове и мишки, не показват особен риск за хората.

При изследвания върху плъхове са наблюдавани слаби симптоми на синовит при по-голямата част от животните, включително при контролите на 10-тата седмица след операцията.

Възпалението изчезва след време и параметрите се връщат до основните нива, като остават само много слаби и локални симптоми от синовит при някои от животните. Въпреки, че се смята, че тези реакции са свързани предимно с операцията, не може напълно да се изключи потенциално въздействие на отгледаните хондроцити.

При проучване върху овце при по-голямата част от животните е възникнало проникване на трансплантираните клетки в субхондралната кост. В два от тези случаи се е наблюдавало проникване разположения по-долу костен мозък. Тази находка може да е свързана с невъзможността да се извърши прогресивно натоварване в условия на липса на необходимостта

от издържане на тегло след операцията при тези модели и следователно не може да се екстраполира напълно като съответстващо за ситуация с хора.

Технически вариант на ACI процедурата е методът за посяване на клетки, при който клетките се посяват върху колагенна мембрана преди имплантиране. Предклинично проучване на ортотопичен модел на коза показва, че тази техника дава съпоставими резултати с техниката на Brittberg, при условие че е създадена добра фиксация с помощта на шевове по ръбовете на колагенната мембрана. Използването на фибриново лепило в дефектния слой вместо шевове за закрепване на импланта води до цялостен неблагоприятен изход, което предполага необходимостта от директен контакт на имплантираните клетки с дефектното легло.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco (DMEM) (съдържа аминокиселини, витамини, соли и въглехидрати).

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

48 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 15°C – 25°C.

Да не се охлажда или замразява.

Флаконът/флаконите с продукта трябва да се съхранява(т) в епруетка тип Falcon, поставена във външния съд с пластмасова капачка на винт, за да се предпази продуктът от светлина и бактериално/гъбично замърсяване.

Да не се излага на светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

ChondroSelect се доставя като една индивидуална доза за лечение (епруетка тип Falcon), която се съдържа в 1 до 3 стъклени флакона тип I от 1 ml. Всеки флакон съдържа 0,4 ml суспензия на автоложни човешки хрущялни клетки и е затворен с хлоробутилова запушалка и алуминиева обкатка.

Флаконите са поставени в стерилна епруетка тип Falcon с пластмасова капачка.

Епруетката тип Falcon е поставена в съд с пластмасова капачка заедно с хирургични материали (една стерилна спринцовка от 1 ml, един 18G интравенозен катетър и два броя Vicryl 6.0) и температурен монитор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне<и работа>

Суспензията ChondroSelect е предназначена единствено за автоложна употреба. Преди имплантиране проверете дали съвпада името на пациента, изписано на идентификационната карта за пациент/донор върху документите за доставка, с името върху флакона с продукта.

Преди прилагане ChondroSelect трябва да се ресуспендира, като внимателно се потупа флаконът, за да преминат клетките отново в суспензия.

ChondroCelect не трябва да се стерилизира. Ако флаконът ChondroCelect бъде повреден или се компрометира неговата стерилност, продуктът не трябва да се използва и трябва да се изпрати обратно на TiGenix.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/563/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 22 август 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) гарантира, че лекарственият продукт се разпространява само в здравните заведения, които отговарят на критериите, описани в плана за управление на риска.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Система за лекарствена безопасност**

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск,

или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба гарантира, преди да е доставил продукта в дадено здравно заведение, че всички хирурзи и други медицински специалисти, ангажирани в работата с ChondroCelect или неговите съставки и прилагането им, както и онези, ангажирани с наблюдението на пациенти, лекувани с ChondroCelect в здравното заведение, са обучени съгласно обучителната програма, описана в плана за управление на риска.

Обучителната програма за медицински специалисти съдържа следните компоненти:

- обучителен материал за хирурзи;
- обучителен материал за медицински специалисти;
- информирано съгласие на пациентите за участие в лечението с ChondroCelect, което се удостоверява преди началото му с техен подпис.

Обучителните материали за хирурзи трябва да включват следните ключови послания и компоненти:

- кратка характеристика на продукта;
- процедурата за вземане на проба (биопсия);
- списъка на хирургическите действия, които трябва да се изпълнят в операционната зала непосредствено преди да бъде направен разрезът; с него се потвърждава, че това е правилният пациент, правилният продукт, правилната страна за извършване на имплантирането, както и видът на биологичната мембрана и фибриновото лепило, които трябва да се използват в процедурата.
- процедурата за имплантиране чрез артротомия на коленната става;
- протокола за наблюдение.

Обучителните материали за медицински специалисти трябва да включват следните ключови послания и компоненти:

- кратка характеристика на продукта;
- необходимостта от извършване на предварителен скрининг на донорите чрез използване на въпросник за пациентите и лабораторни тестове за хепатит С, хепатит В, HIV и сифилис;
- процедурата на работа с материала от биопсията;
- начина на работа с ChondroCelect и подготовката му за имплантиране;
- схемата на постоперативното проследяване на пациентите;
- препоръчителните форми на физиотерапия.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Съд с бяла капачка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ChondroSelect 10 000 клетки/микролитър суспензия за имплантиране

Охарактеризирани жизнеспособни автоложни хрущялни клетки, отгледани *ex vivo*, експресиращи специфични маркерни протеини

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 4 милиона автоложни човешки хрущялни клетки в 0,4 ml, което съответства на концентрация от 10 000 клетки/микролитър.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco (DMEM)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия за имплантиране

1 епруветка тип Falcon с 1, 2 или 3 флакона (x 0,4 ml)

Флаконите се доставят заедно с хирургични материали (една стерилна спринцовка от 1 ml, един 18G IV катетър и две сутури Vicryl 6.0).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За имплантиране.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД месец ГГГГ} в {час} СЕТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява между 15°C – 25°C.

Да не се охлажда или замразява.

Флаконът/флаконите с продукта трябва да се съхраняват в епруветката тип Falcon, поставена във външния съд с пластмасова капачка, за да се предпази продуктът от светлина и бактериално/гъбично замърсяване.

Да не се излага на радиоактивно лъчение (рентгенови лъчи).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TiGenix N.V., Romeinse straat 12/2, 3001 Leuven, Белгия

Тел: +32-(0)16 39 60 60

Факс: +32-(0)16 39 60 70

info@tigenix.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/563/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида {партиден №}

Номер на пациента (П-т №)

Инициали на пациента (П-т инициали)

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Епруветка тип Falcon

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ChondroCelect 10 000 клетки/микролитър суспензия за имплантиране

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до {ДД месец ГГГГ} в {час} СЕТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида {партиден №}

Номер на пациента (П-т №)

Инициали на пациента (П-т инициали)

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1, 2 или 3 флакона x 0,4 ml

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ChondroCelect

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД месец ГГГГ} в {час} СЕТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида {партиден №}

Номер на пациента (П-т №)

Инициали на пациента (П-т инициали)

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 ml

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

ChondroCelect 10 000 клетки/микролитър суспензия за имплантиране

Охарактеризирани жизнеспособни автоложни хрущялни клетки, отгледани *ex vivo*, експресиращи специфични маркерни протеини.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да сеналожи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, хирург или физиотерапевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, хирург или физиотерапевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ChondroCelect и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ChondroCelect
3. Как да използвате ChondroCelect
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ChondroCelect
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ChondroCelect и за какво се използва

ChondroCelect се състои от автоложни култивирани хрущялни клетки. Продуктът е съставен от малка проба от хрущялни клетки (биопсия), взети от коляното на пациента.

- **Автоложно** означава, че за създаването на ChondroCelect се използват клетки на самия пациент.
- **Хрущялът** е тъкан, която се съдържа във всяка става. Той предпазва краищата на костите и позволява на ставите да функционират гладко.

ChondroCelect се използва за възстановяване на единични симптоматични хрущялни дефекти на кондила на бедрената кост на коляното. Силна травма, например падане, може да предизвика дефект. Такъв може да се предизвика и от повтаряща се травма, в резултат на прекомерно телесно тегло или поради неправилно натоварване на коляното в резултат на деформация на коляното.

- **Кондилът на бедрената кост** е краят на бедрото, който формира част от коляното.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ChondroCelect

Не използвайте ChondroCelect

- ако сте алергични към някоя от съставките на ChondroCelect (изброени в точка 6) или към говежди серум.
- ако страдате от напреднал остеоартрит (дегенеративна ставна болест) на коляното.
- ако имате растежна пластина на коляното, която не е напълно затворена.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, хирург или физиотерапевт, преди да използвате ChondroCelect.

- Ако имате остри инфекции или анамнеза за скорошни костни или ставни инфекции, трябва временно да отложите лечението, докато не се докаже възстановяване от тези инфекции.
- Употребата на ChondroCelect по принцип не се препоръчва, ако сте с наднормено тегло (т.е. индексът на телесната Ви маса е над 30), тъй като това може да компрометира резултата от лечението. Повече информация ще получите от Вашия хирург.
- ChondroCelect не се препоръчва за възстановяване на хрущялни дефекти на места, различни от кондила на бедрената кост.
- ChondroCelect трябва да се имплантира в иначе здраво коляно. Това означава, че други проблеми с колената, като например лезии на връзките на колянната става или на менискуса трябва да се отстранят преди или по време на имплантирането на ChondroCelect.
- Трябва да възобновите физическата си активност според плана за рехабилитация, препоръчан от терапевта. Прекалено ранна и енергична активност може да изложи на риск имплантирането и да намали продължителността на клиничната полза от ChondroCelect.

Други случаи, в които ChondroCelect не може да се прилага

Дори ако хирургът вече е взел малка проба от хрущялни клетки (биопсия), необходима за създаването на продукта, възможно е да не отговаряте на условията за лечение с ChondroCelect. Причината за това може да е, че качеството на биопсията не е достатъчно добро за създаването на ChondroCelect, че клетките не могат да бъдат отгледани в лабораторни условия или че клетките след активиране не отговарят на всички изисквания за качество. Вашият хирург ще бъде информиран и може да се наложи да избере алтернативно лечение за Вас.

Деца и юноши

Употребата на ChondroCelect не се препоръчва при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и ChondroCelect

Информирайте Вашия лекар или физиотерапевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Безопасната употреба на ChondroCelect с други лекарства още не е изследвана.

Помолете лекаря си да Ви предостави допълнителна информация за обезболяващите лекарства, които бихте могли да използвате безопасно.

Бременност и кърмене

Не е доказано, че ChondroCelect е безопасен за употреба по време на бременност и кърмене.

ChondroCelect не се препоръчва за бременни и кърмещи жени.

Информирайте своя лекар, ако сте бременна или ако мислите, че сте бременна.

Шофиране и работа с машини

Хирургичната процедура ще има голямо въздействие върху способността ви да шофирате и да работите с машини. Способностите за шофиране и работа с машини може да са ограничени по време на периода на рехабилитация. През този период трябва стриктно да следвате съветите на своя лекар, хирург или физиотерапевт.

3. Как да използвате ChondroCelect

ChondroCelect може да се предпише и имплантира само от хирург-ортопед в болница.
Лечение с ChondroCelect: процедура в две стъпки

Посещение 1: оценка на хрущялния дефект и биопсия

При първото посещение хирургът ще направи оценка на хрущялния Ви дефект по време на опознавателна операция (артроскопия). Артроскопията се извършва чрез много малки разрези на кожата с помощта на тесен телескопичен уред (артроскоп), за да се погледне във вътрешността на коляното. Ако хирургът прецени, че за Вас е подходящо лечение с ChondroCelect, той/тя ще вземе малка проба от хрущялните клетки (биопсия) от Вашето коляно. Тази проба от хрущялни клетки ще се използва за създаването на ChondroCelect. Избирането и култивирането на клетки за създаването на ChondroCelect ще отнеме най-малко четири седмици.

Посещение 2: Имплантиране на ChondroCelect

Хрущялните клетки се имплантират в хрущялния дефект по време на открита операция на коляното. Това се нарича „автоложно имплантиране на хондроцит“ (ACI). Целта е с времето дефектът да се възстанови със здрав и функционален хрущял. За да се задържат хрущялните клетки на необходимото място, около дефекта се пришива биологична мембрана.

Рехабилитация

След операцията ще трябва да следвате рехабилитационна програма в продължение на около година, за да заздравее коляното Ви. Вашият лекар или физиотерапевт ще Ви даде повече информация за рехабилитацията.

Много е важно да спазвате внимателно препоръките на лекаря и/или физиотерапевта. Ако не спазвате своя режим на рехабилитация, може да се увеличи риска от неуспешно лечение.

Трябва да сте много внимателни при сгъване и натоварване на лекуваното коляно. По време на периода на рехабилитация нивото на натоварване ще се увеличава постепенно в зависимост от вашето тегло и размера на хрущялния дефект. За да предпазвате коляното си, ще трябва да носите подпорна пластинка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с лечението с ChondroCelect, моля попитайте Вашия лекар или физиотерапевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции от имплантирането на ChondroCelect са свързани с отворената операция на коляното. Като цяло те са сравнително леки и изчезват до няколко седмици след операцията.

Можете да разпознаете повечето от нежеланите реакции, свързани със ставите, ако имате симптоми като болка, прещракване, триене, блокиране, подуване, ограничения на сгъването и нееластичност в коляното. Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете своя лекар.

Много честите нежелани реакции (засягат повече от 1 на 10 потребители) включват: болка в ставата (артралгия), прекомерен растеж на хрущялни клетки (хипертрофия на хрущяла), чувство на прашене или щракане при движение на коляното (пукане на ставата) и подуване на ставата.

Честите нежелани реакции (засягат от 1 до 10 на 100 потребители) включват: ограничение на движението на коляното (артрофиброза, намален обхват на движение на ставата, намалена подвижност), прекомерно количество течност в ставата (изтичане от ставата), блокиране на ставата, възпаление на ставата (артрит, бурсит, синовит), запълване на кухината в коляното с течност (костна киста, синовиална киста), задебеляване на костта, нарушение на хрущяла (хондропатия), доброкачествено костно образувание (екзостоза), кръв в ставата (хемартроза), нестабилност на ставата, нееластичност на ставата, отпускане на тялото в ставата, слабост в мускулите (мускулна атрофия, симптом на Тренделенбург), дегенеративна ставна болест (остеоартрит), възпаление на сухожилие (тендонит), намалени възможности за възстановяване, неуспешно лечение, смущение на походката, свръхчувствителност на мястото на имплантиране, периферен оток, температура (пирексия), следоперативно усложнение на раната (реакция на мястото на раната), инфекция на раната (включително червен вятър), зачервяване, прекомерен растеж на ръбцова тъкан, сърбеж, болка в белега, отваряне на раната, секрция от раната, отхлабване на импланта или на мембраната (усложнение на присадката, разслояване на присадката), нараняване (хрущялно нараняване, ставно нараняване), кръвен съсирек в дълбоката вена на крака (тромбоза на дълбоката вена), голяма синина (хематома), възпаление на повърхностните вени (флебит), гадене, болка или нервно разстройство (болка в крайника, периферна невропатия, комплексен регионален болков синдром, автономна невропатия), синкоп, апнея, артроскопия.

Нечестите нежелани реакции (засягат 1 до 10 на 1 000 потребители) включват: тревожност, повишена чувствителност към различни видове дразнения, напр. болка, допир и др., повишена чувствителност към светлина, мигрена, микроинсулт (преходен исхемичен пристъп), навлизане на мастни капки в кръвоносната система (емболизъм), блокиране и възпаление на вена (тромбофлебит), блокиране в белодробната артерия (белодробен емболизъм), белег от сърбеж, болка в предната част на коляното (хондромалация), разкъсване на коленна тъкан (гонартроза, атрофия), дискомфорт, хронично възпаление (грануломатозно възпаление).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекари или физиотерапевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ChondroCelect

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху съда и върху флакона след EXP.

Да се съхранява между 15°C – 25°C.

Да не се охлажда или замразява.

Флаконът/флаконите с продукта трябва да се съхранява(т) в съда с пластмасова капачка, за да се предпази продуктът от светлина и бактериално/гъбично замърсяване.

Да не се излага на светлина.

Тъй като този продукт ще се използва по време на операцията на Вашето коляно, болничният персонал е отговорен за правилното съхранение на продукта както преди и след неговата употреба, както и за правилното му изхвърляне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ChondroCelect

- Активното вещество на ChondroCelect се състои от доза за лечение от жизнеспособни автоложни човешки хрущялни клетки във флакони, съдържащи 4 милиона клетки в 0,4 ml, което съответства на концентрация от 10 000 клетки/микролитър.
- Другата съставка е стерилна, буферирана среда на Eagles, модифицирана от Dulbecco (DMEM) – течност, съдържаща аминокиселини витамини, соли и въглехидрати за съхраняване на клетките във флакона.

Как изглежда ChondroCelect и какво съдържа опаковката

ChondroCelect е клетъчна суспензия (течност) за имплантиране. Клетките се съхраняват живи в малък стерилен флакон. Продуктът е опакован в няколко слоя опаковъчен материал, което гарантира стерилността и стабилните температурни условия в продължение на 48 часа при стайна температура.

Всяка опаковка съдържа индивидуална доза за лечение, която се състои от 1 до 3 флакона в зависимост от броя клетки, необходими за лечението на определен размер на лезията.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Белгия

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Производител:

PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RDGeleen, Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката<{ММ /ГГГГ}>.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Приложение IV

Основания за допълнителното подновяване

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Основания за допълнителното подновяване

Въз основа на данните, получени след даването на първото разрешение за употреба, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) счита, че съотношението полза/риск на ChondroCelect остава положително, но неговият профил за безопасност трябва да се наблюдава стриктно по следните причини:

Досега експозиция имат само 907 пациенти, включително такива, лекувани с ChondroCelect в рамките на клинични изпитвания, проведени в подкрепа на РУ на ChondroCelect. Опитът след пускането на пазара с оглед на броя пациенти, т. е. 444 пациенти, и продължителността на проследяването все още е доста ограничен и не гарантира даване на подновяване с неограничена валидност.

CHMP реши, че ПРУ трябва да продължи да подава ежегодни периодични доклади за безопасност (ПДБ).

Ето защо, въз основа на профила на безопасност на ChondroCelect, който изисква подаването на ежегодни ПДБ, CHMP заключава, че ПРУ трябва да подава по едно допълнително заявление за подновяване за 5 години.