



























- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci před distribucí přípravku určitému zdravotnickému zařízení zajistí, aby všichni chirurgové a další zdravotničtí pracovníci, kteří budou s přípravkem ChondroCelect nebo jeho součástmi zacházet či přípravek podávat, a taktéž pracovníci, kteří v příslušném zdravotnickém zařízení budou pacientům léčeným přípravkem ChondroCelect poskytovat následnou péči, byli vyškoleni dle vzdělávacího programu, který je popsán v plánu řízení rizik.

Vzdělávací program pro zdravotnické pracovníky se skládá z těchto částí:

- školící materiál pro chirurgy,
- školící materiál pro jiné zdravotnické pracovníky,
- informovaný souhlas pacienta, který má být podepsán před léčbou přípravkem ChondroCelect.

Školící materiály pro chirurgy budou obsahovat tyto klíčové informace a prvky:

- souhrn údajů o přípravku,
- postup odebrání biopsie,
- kontrolní seznam pro chirurgy, který je třeba vyplnit na operačním sále bezprostředně před prvním řezem a potvrzující správného pacienta, správný přípravek, správnou stranu implantace, typ biologické membrány a fibrinového lepidla, které budou při výkonu použity
- postup implantace při artrotomii kolenního kloubu,
- protokol následného sledování.

Školící materiály pro jiné zdravotnické pracovníky budou obsahovat tyto klíčové informace a prvky:

- souhrn údajů o přípravku,
- nutnost screeningu dárců pomocí dotazníků pro pacienty a laboratorních testů na hepatitidu C, hepatitidu B, HIV a syfilis,
- zacházení s odebranou biopsií,
- zacházení s přípravkem ChondroCelect a jeho přípravu k implantaci,
- rozpis následného sledování pacientů,
- doporučená fyzioterapie.

- **Povinnost uskutečnit peregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**Bílý obal se šroubovacím uzávěrem**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ChondroCelect 10 000 buněk/mikrolitr implantační suspenze.

Chondrocytum (charakterizované životaschopné autologní buňky chrupavky expandované *ex vivo*, exprimující specifické proteinové markery).

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička přípravku obsahuje 4 miliony autologních buněk lidské chrupavky (chondrocytum) v 0,4 ml buněčné suspenze, což odpovídá koncentraci 10 000 buněk/mikrolitr.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Živná půda DMEM (Dulbeccova modifikace Eaglova média).

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Implantační suspenze.

1 plastová zkumavka typu Falcon s 1, 2 nebo 3 injekčními lahvičkami (x 0,4 ml)

Injekční lahvičky se dodávají s chirurgickým materiálem (jedna 1ml sterilní injekční stříkačka, jeden i.v. katétr 18G a dva kusy stehů Vicryl 6.0)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K implantaci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do: EXP {DD měsíc YYYY} v {hodiny} CET

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



Uchovávejte při teplotě 15°C – 25°C.

Chraňte před chladem a mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku(y) s přípravkem v plastové zkumavce typu Falcon ve vnějším plastovém obalu se šroubovacím uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem a před kontaminací bakteriemi/plísněmi.

Nevystavujte radioaktivnímu záření (rentgenovým paprskům).

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

Tel: +32-(0)16 39 60 60

Fax: +32-(0)16 39 60 70

[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/563/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>**

Č.š.: {číslo šarže}

Číslo pacienta (Pt N°) {číslo pacienta}

Iniciály pacienta (Pt initials) {iniciály pacienta}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

Plastová zkumavka typu Falcon

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ChondroCelect 10 000 buněk/mikrolitr implantační suspenze

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP {DD měsíc YYYY} v {hodiny} CET

**4. ČÍSLO ŠARŽE , KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Č.š.: {číslo šarže}

Pt N° {číslo pacienta}

Pt Initials {iniciály pacienta}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1, 2 nebo 3 injekční lahvičky x 0,4 ml

**6. JINÉ**

Pouze autologní použití.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ChondroCelect

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP {DD měsíc YYYY} v {hodiny} CET

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Č.š.: {číslo šarže}

Pt N° {číslo pacienta}

Pt Initials {iniciály pacienta}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,4 ml

**6. JINÉ**

Pouze autologní podání.

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### ChondroCelect 10 000 buněk/mikrolitr implantační suspenze

Chondrocytium (charakterizované životaschopné autologní buňky chrupavky expandované *ex vivo*, exprimující specifické proteinové markery).

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, chirurga nebo fyzioterapeuta
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, chirurgovi nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ChondroCelect a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ChondroCelect používat
3. Jak se přípravek ChondroCelect používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ChondroCelect uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek ChondroCelect a k čemu se používá

ChondroCelect obsahuje autologní kultivované buňky chrupavky. Tento přípravek se vyrábí z malého vzorku buněk chrupavky (biopsie) odebraného z Vašeho kolenního kloubu.

- **Autologní** znamená, že k výrobě přípravku ChondroCelect jsou použity Vaše vlastní buňky.
- **Chrupavka** je tkáň, která se vyskytuje v každém kloubu. Chrání konce kostí a umožňuje kloubům hladce fungovat.

Přípravek ChondroCelect se používá k opravě jednotlivých symptomatických (působících obtíže) poškození chrupavky femorálního kondylu kolenního kloubu u dospělých. Poškození může být způsobeno akutním úrazem, například pádem. Může být také způsobeno opakovanými poraněními, v důsledku nadváhy nebo následkem nesprávného zatížení kolenního kloubu způsobeného deformitou kolene.

- **Femorální kondyl** je konec stehenní kosti, který je součástí kolenního kloubu.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ChondroCelect používat

##### Nepoužívejte přípravek ChondroCelect:

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoliv složku přípravku ChondroCelect (uvedenou v bodě 6) nebo na hovězí sérum.
- jestliže trpíte pokročilou osteoartrózou (degenerativním kloubním onemocněním) kolena.
- jestliže máte kolenní růstovou štěrbinu, která není plně uzavřena.

##### Upozornění a opatření

Před použitím ChondroCelect se poradte se svým lékařem, chirurgem nebo fyzioterapeutem.

- Jestliže máte nebo jste nedávno prodělal(a) akutní kostní nebo kloubní infekci, mělo by být podání dočasně odloženo do doby prokázaného vyléčení.

- Použití přípravku ChondroCelect se obvykle nedoporučuje, máte-li nadváhu (tj. index tělesné hmotnosti BMI nad 30), protože by to mohlo nepříznivě ovlivnit výsledek léčby. Chirurg vám podá další informace.
- Použití přípravku ChondroCelect se nedoporučuje k opravě poškození chrupavky na jiných místech, než je femorální kondyl.
- Přípravek ChondroCelect by měl být implantován do jinak zdravého kolenního kloubu. To znamená, že ostatní poruchy/onemocnění kolene, jako je poškození kolenních vazů nebo menisků, by měly být napraveny před implantací přípravku ChondroCelect nebo během ní.
- Fyzickou aktivitu byste měl(a) znovu zahajovat podle rehabilitačního plánu doporučeného fyzioterapeutem. Příliš brzká a intenzivní aktivita může mít nepříznivý vliv na vhojení implantátu a na trvání klinického přínosu přípravku ChondroCelect.

#### Jiné případy, kdy přípravek ChondroCelect nelze dodat

I když již chirurg odebral malý vzorek buněk chrupavky (biopsii), která je potřebná k výrobě přípravku, je možné, že léčba přípravkem ChondroCelect pro Vás nebude vhodná. K tomu dochází tehdy, když je biopsie nedostatečné kvality pro výrobu přípravku ChondroCelect, nebo v případě, že odebrané buňky nelze v laboratoři kultivovat (pěstovat a namnožit), nebo buňky po namnožení nesplňují všechny požadavky na kvalitu. Chirurg bude o této skutečnosti informován a možná Vám bude muset vybrat alternativní léčbu.

#### **Děti a dospívající**

Přípravek ChondroCelect se nedoporučuje u dětí a dospívajících mladších 18 let.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek ChondroCelect**

Informujte svého lékaře nebo fyzioterapeuta o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Bezpečné používání přípravku ChondroCelect spolu s jinými léčivými přípravky nebylo zkoumáno. Požádejte svého lékaře o více informací, jako například které léčivé přípravky proti bolesti můžete bezpečně užívat.

#### **Těhotenství a kojení**

Bezpečné použití přípravku ChondroCelect nebylo během těhotenství nebo kojení prokázáno.

Použití přípravku ChondroCelect se u těhotných a kojících žen nedoporučuje.

Informujte, prosím, svého lékaře, jestliže jste těhotná nebo si myslíte, že můžete být těhotná.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Chirurgický zákrok bude mít výrazný vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Řízení automobilů a obsluhování strojů může být v průběhu rehabilitačního období omezeno a během tohoto období byste měl(a) přesně dodržovat pokyny svého lékaře, chirurga nebo fyzioterapeuta.

### **3. Jak se přípravek ChondroCelect používá**

Přípravek ChondroCelect může být předepsán a implantován pouze ortopedem v nemocnici.

Léčba přípravkem ChondroCelect: postup o dvou krocích

#### **Návštěva 1: zhodnocení poškození chrupavky a biopsie**

Při první návštěvě, během tzv. exploratorní operace (artroskopie), chirurg zhodnotí poškození chrupavky. Artroskopie se provádí skrz velmi malé řezy v kůži za použití úzkého teleskopu (artroskopu), kterým se pozoruje vnitřek kolenního kloubu. Pokud chirurg rozhodne, že léčba přípravkem ChondroCelect je pro Vás vhodná, odebere z Vašeho kolenního kloubu malý vzorek buněk chrupavky (biopsii). Tento vzorek chrupavky bude použit k výrobě přípravku ChondroCelect. Vybrat a kultivovat buňky k výrobě přípravku ChondroCelect bude trvat nejméně čtyři týdny.

## Návštěva 2: Implantace přípravku ChondroCelect

Během operace kolenním kloubu tzv. otevřeným přístupem jsou buňky chrupavky implantovány do poškozeného místa v chrupavce. Tento zákrok je nazýván „autologní implantace chondrocytů (ACI)“. Cílem je, aby se poškozené místo časem opravilo pomocí zdravé a funkční chrupavky. Aby zůstaly buňky chrupavky na místě, přes poškozené místo je přešita biologická membrána.

### Rehabilitace

Po dobu přibližně jednoho roku po operaci budete muset dodržovat rehabilitační program, aby se kolenní kloub mohl dobře zahojit. Lékař nebo fyzioterapeut Vám podá další informace o rehabilitaci.

**Je velmi důležité pečlivě dodržovat doporučení lékaře a/nebo fyzioterapeuta. Jestliže nebudete dodržovat svůj rehabilitační režim, zvyšuje se riziko selhání léčby.**

Měl(a) byste být velice opatrný(á) při ohýbání a při přenášení váhy na léčené koleno. Během období rehabilitace se bude stupeň zatížení kloubu postupně zvyšovat v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti a velikosti poškození v chrupavce. K ochraně kolene budete muset nosit ortézu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby přípravkem ChondroCelect, zeptejte se svého lékaře nebo fyzioterapeuta.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků implantace přípravku ChondroCelect jsou nežádoucí účinky, které souvisejí s operací kolenního kloubu tzv. otevřeným přístupem. Obecně jsou tyto nežádoucí účinky poměrně mírné a do několika týdnů po operaci vymizí.

Většinu nežádoucích účinků, které souvisejí s operovaným kloubem, můžete sami rozeznat/zjistit, pokud se u Vás objeví příznaky jako bolest, lupání, vrzání v koleni, blokáda kolene, jeho otok, omezení možnosti koleno ohnout a ztuhnutí. Pokud zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě informujte svého lékaře.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (postihují více než 1 pacienta z 10) zahrnují: kloubní bolest (artralgie), přerůstání buněk chrupavky (hypertrofie chrupavky), pocity praskání nebo lupání v kloubu při pohybu v kloubu (krepitace v kloubu) a otok kloubu.

**Časté nežádoucí účinky** (postihují 1 až 10 pacientů ze 100) zahrnují: omezení kloubní pohyblivosti (artrofibróza, snížený rozsah pohybu v kloubu, snížená hybnost), nadměrné množství kloubní tekutiny v kloubu (kloubní výpotek), blokádu kloubu, kloubní zánět (artritida, bursitida, synovitida), dutina v kolenním kloubu vyplněná tekutinou (kostní cysta, synoviální cysta), otok kosti, postižení chrupavky (chondropatie), benigní (nezhoubný) růst kosti (exostóza), krev v kloubu (hemartros), kloubní nestabilita, ztuhnutí v kloubu, volné tělísko v kloubu, oslabení svalu (svalová atrofie, Trendelenburgův příznak), degenerativní onemocnění kloubu (osteoartróza), onemocnění šlach, zánět šlachy (tendinitida), zhoršené hojení, selhání léčby, porucha chůze, přecitlivělost v místě implantátu, periferní otok, horečka (pyrexe), pooperační komplikace v ráně (reakce v místě rány), infekce rány (včetně erysipelu), zčervenání, přerůstání jizvy, svědění, bolest jizvy, uvolnění rány, sekrece z rány, uvolnění štěpu nebo membrány (komplikace štěpu, delaminace/štěpení vrstev štěpu), poranění (poranění chrupavky, kloubu), krevní sraženina v hluboké žíle nohy (hluboká žilní trombóza), rozsáhlá modřina (hematom), povrchový zánět žil (flebitida), pocit na zvracení, bolest nebo postižení nervu (bolest v končetině, periferní neuropatie, komplexní regionální bolestivý syndrom, vegetativní neuropatie), synkopa (krátkodobá ztráta vědomí), apnoe (dechová pauza), artroskopie.

**Méně časté nežádoucí účinky** (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000 zahrnují: úzkost, kožní a zraková přecitlivělost) migréna, malá cévní mozková příhoda (transitorní/přechodná ischemická ataka), tuk zanesený do krevního oběhu (tuková embolie), ucpání a zánět žil (tromboflebitida), blokáda plicní artérie (plicní embolie), svědění jizvy, bolest v přední části kolenního kloubu (chondromalacie), odbourávání/opotřebení tkáně v kolenu (gonartróza, atrofie), nepříjemný pocit v kloubu, chronický zánět (granulomatózní léze).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek ChondroCelect uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na vnějším obalu a na injekční lahvičce za EXP.

Uchovávejte při teplotě 15°C – 25°C.

Chraňte před chladem a mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku(y) s přípravkem v plastové zkumavce typu Falcon a v plastovém obalu se šroubovacím uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem a před kontaminací bakteriemi/plísněmi.

Chraňte před ozářením.

Protože tento přípravek bude použit během Vaší operace kolene, za správnost uchovávání přípravku před jeho použitím a během něj i za správnou likvidaci přípravku zodpovídá personál nemocnice

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek ChondroCelect obsahuje**

- Léčivá látka přípravku ChondroCelect sestává z léčebné dávky životaschopných autologních buněk lidské chrupavky (chondrocytum) v injekčních lahvičkách obsahujících 4 miliony buněk v 0,4 ml, což odpovídá koncentraci 10 000 buněk/mikrolitr.
- Pomocnou látkou je živná půda DMEM - sterilní pufrovaná Dulbeccova modifikace Eaglova média, což je tekutina obsahující aminokyseliny, vitaminy, soli a sacharidy k uchovávání buněk v injekční lahvičce.

#### **Jak přípravek ChondroCelect vypadá a co obsahuje toto balení**

ChondroCelect je buněčná suspenze (tekutina) určená k implantaci. Buňky jsou uchovávány živé v malé sterilní injekční lahvičce. Přípravek je zabalen v několika vrstvách balicích materiálů, které zaručují sterilitu a stabilní teplotní podmínky po dobu 48 hodin, je-li přípravek uchováván při pokojové teplotě.

Jedno balení obsahuje individuální léčebnou dávku skládající se z 1 až 3 injekčních lahviček v závislosti na počtu buněk potřebných k léčbě určité velikosti poškození.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

##### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN



Belgie  
+32 16 39 60 60  
+32 16 39 60 70  
[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

**Výrobce:**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

**Příloha IV**

**Odůvodnění jednoho dodatečného prodloužení**

Léčivý přípravek již není registrován

### **Odůvodnění jednoho dodatečného prodloužení**

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) se na základě údajů získaných v době od schválení registrace domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku ChondroCelect je nadále pozitivní, avšak domnívá se, že z níže uvedených důvodů je třeba pečlivě sledovat jeho bezpečnostní profil:

Jeho účinkům bylo dosud vystaveno jen 907 pacientů včetně těch, kteří byli přípravkem ChondroCelect léčeni v rámci klinických studií provedených na podporu rozhodnutí o registraci přípravku ChondroCelect. Postmarketingové zkušenosti jsou vzhledem k počtu pacientů, tj. 444, a době sledování celkově stále ještě omezené a nepředstavují žádnou záruku pro udělení prodloužení registrace s neomezenou dobou platnosti.

Výbor CHMP rozhodl, že držitel rozhodnutí o registraci bude nadále předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) jednou ročně.

Proto na základě bezpečnostního profilu přípravku ChondroCelect, který vyžaduje předkládání periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) jednou ročně, výbor CHMP došel k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci má předložit po pěti letech další žádost o prodloužení registrace.

Léčivý přípravek již není registrován