

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ChondroCelect 10.000 celler/mikroliter suspension til implantation

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

Karakteriserede, levedygtige, autologe bruskceller, opformeret *ex vivo*, som udtrykker specifikke markørproteiner.

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas med lægemidlet indeholder 4 millioner autologe humane bruskceller i en 0,4 ml cellesuspension svarende til en koncentration på 10.000 celler/mikroliter.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension til implantation.

Før resuspension ligger cellerne på bunden af beholderen og danner et råkvidt lag, og hjælpestoffet er en klar, farveløs væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Reparation af enkelte symptomatiske bruskdefekter i knæets femurkondyl hos voksne (*International Cartilage Repair Society* [ICRS] grad III eller IV). Der kan forekomme ledsagende asymptomatiske brusklæsioner (ICRS grad I eller II). Dokumentationen for virkningen er baseret på en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, der vurderede virkningen af ChondroCelect hos patienter med læsioner på mellem 1 og 5 cm<sup>2</sup>.

### 4.2 Dosering og administration

ChondroCelect skal indgives af en velkvalificeret kirurg og er udelukkende til hospitalsbrug. ChondroCelect er kun beregnet til autolog anvendelse og bør administreres i forbindelse med debridement, en fysisk forsegling af læsionen (anbringelse af en biologisk membran, helst en collagenmembran) og genoptræning.

#### Dosering

Mængden af celler, der skal indgives, afhænger af brusklæsionens størrelse (overfladeareal i cm<sup>2</sup>). Hvert lægemiddel indeholder en individuel behandlingsdosis med et tilstrækkeligt antal celler til behandling af den på forhånd fastslåede læsionsstørrelse, som er målt ved en biopsi. Den anbefalede dosis ChondroCelect er 0,8 til 1 millioner celler/cm<sup>2</sup> svarende til 80 til 100 mikroliter af lægemidlet/cm<sup>2</sup> læsion.

#### *Eldre population*

Brug af ChondroCelect er ikke undersøgt for denne aldersgruppe.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge (under 18 år) er endnu ikke klarlagt. Derfor anbefales ChondroCelect ikke til børn og unge under 18 år.

Administration  
Til implantation

ChondroCelect er udelukkende beregnet til autolog bruskreparation og indgives ved hjælp af en ACI (*Autolog Chondrocyt Implantation*)-teknik.

Implantation af ChondroCelect foretages ved artrotomi under sterile forhold og kræver både forberedelse af det defekte leje og en forsegling (biologisk membran) til at sikre implantatet. Fuldstændig hæmostase i leddet skal sikres inden fastgørelse af membranen og implantation af celler. Under ACI-proceduren er det vigtigt at sikre, at der er etableret en god, direkte kontakt mellem de implanterede celler og underlaget, da en sådan kontakt er absolut nødvendig for en optimal vævsregeneration. I kliniske undersøgelser med ChondroCelect blev der anvendt en periostflap som biologisk membran. Det fremgår af faglitteraturen, at collagenmembraner, der fås i handelen, kan anvendes som alternativ til periost under ACI-procedurer. ChondroCelect er dog ikke blevet evalueret i kombination med collagenmembraner i kliniske undersøgelser, selv om en collagenmembran, der fås i handelen, er blevet anvendt til patienter behandlet med ChondroCelect i forbindelse med *Compassionate Use*. Sikkerhedsdata fra disse patienter tyder ikke på særlige sikkerhedsproblemer, og de bekræfter en lavere forekomst af hypertrofi som antydning i faglitteraturen om anvendelse af collagenmembraner versus periost.

En teknisk variant af ACI-proceduren er celle-injiceringsmetoden, hvor celler injiceres i en kollagen-membran forud for implantationen. Der kræves ved denne teknik god fiksering ved hjælp af sting på kanten af kollagen-membranen for at sikre direkte kontakt mellem de implanterede celler og det defekte underlag. Det frarådes kun at bruge fibrinklæber frem for sting til at fastgøre implantatet.

Implantationen bør følges op af en passende genoptræningsplan i ca. et år som anbefalet af lægen (se afsnit 4.4).

De fuldstændige tekniske detaljer vedrørende procedurene i forbindelse med denne implantationsteknik findes i brugermanualen for ChondroCelect. I afsnit 6.6 findes der oplysninger om forberedelse og håndtering af ChondroCelect.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for bovin serum.

ChondroCelect må ikke anvendes i tilfælde af fremskreden osteoartrit i knæet.

Patienter med epifyseal vækstplade, der ikke er fuldt lukket.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

ChondroCelect er et autologt lægemiddel og bør under ingen omstændigheder indgives i andre patienter.

Behandling med ChondroCelect af patienter med akutte knogle- og ledinfektioner eller patienter, som har haft sådanne infektioner for nylig, bør udsættes midlertidigt, indtil patienterne er dokumenteret raske.

#### Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ledsagende knæproblemer som tidlig osteoarthritis, osteochondritis dissecans (OCD), ustabilitet i knæet, brusklæsioner andre steder end i femurkondyl, læsioner i knæets ligament eller i menisken, varus eller valgus malalignmentsyndrom (unormal vægtfordeling i knæet) og inflammatoriske ledsygdomme er potentielle komplicerende faktorer. I det pivotale studie af ChondroCelect blev patienter med disse co-morbiditeter i knæet udelukket fra behandling. Hvor det er muligt, bør ledsagende knæproblemer korrigeres inden eller senest på tidspunktet for ChondroCelect-implantationen.

I det pivotale studie havde *Body Mass Index* (BMI) ikke nogen indflydelse på resultatet, men bibliografiske data viser, at et BMI over 30 kan påvirke procedurens succes i negativ retning.

#### Genoptræning

Efter implantationen bør patienten følge en passende genoptræningsplan, og den fysiske aktivitet bør genoptages som anbefalet af lægen. Der er udarbejdet passende genoptræningsinstrukser afhængigt af læsionens placering og størrelse samt patientens profil. For tidlig og for hård aktivitet kan bringe implantatet og varigheden af den kliniske fordel ved ChondroCelect i fare. Derfor bør det behandlede knæ beskyttes i overensstemmelse med anbefalingerne som skitseret i den relevante genoptræningsplan for at undgå tidlig beskadigelse, der kan føre til, at transplantationen mislykkes.

Nærmere oplysninger om den tilpassede genoptræningsplan findes i brugermanualen for ChondroCelect.

#### Tilfælde, hvor ChondroCelect ikke kan leveres

I nogle tilfælde er det muligt, at kilden til patientens chondrocytter ikke kan opdyrkes, eller at frigivelseskriterierne ikke er opfyldt på grund af dårlig kvalitet af biopsien, patientens karakteristika eller en fremstillingsfejl. Det kan derfor ske, at ChondroCelect ikke kan leveres. Kirurgen vil så tidligt som muligt i forløbet blive informeret herom og bør herefter vælge en alternativ behandling af den pågældende patient.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Fibrinlim anvendes rutinemæssigt ved ACI-procedurer til forsegling af de ydre grænser og til forbedring af vandtætheden af området under den biologiske membran, som anvendes til at dække læsionen. Anvendelse af fibrinforsegling inde i det defekte underlags brusk anbefales ikke, da dette kan resultere i et væsentligt dårligere resultat (se pkt. 5.3). Der er stor forskel på fibrin-vævsklæberes kvantitative og kvalitative sammensætning. Der blev udført *in vitro*-interaktionsundersøgelser med fibrinlim, der er i handelen, som indeholder aprotinin (en fibrinolyseinhæbitor af bovin oprindelse). Disse undersøgelser har vist, at denne type fibrinforsegler kan anvendes sikkert sammen med ChondroCelect. Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre typer fibrinlim. Den samtidige brug af en anden type fibrinlim med en syntetisk fibrinolyseinhæbitor (tranexamsyre) i det kliniske pivotale studie afdækkede dog ingen sikkerhedssignaler.

Smertestillende lægemidler bør anvendes i henhold til den ansvarlige kirurgs anbefalinger.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om eksponeringen for autologe bruskceller under graviditet.

Konventionelle reproduktions- og udviklingsmæssige toksicitetsundersøgelser anses ikke for at være relevante på grund af arten og den tilsigtede kliniske anvendelse af det autologe lægemiddel til cellederapi.

Da ChondroCelect anvendes til reparation af brusklæsioner i knæet og implanteres ved hjælp af ACI-teknikken under åben knækirurgi, anbefales det ikke under graviditet.

## Amning

Der foreligger ingen data om brugen af ChondroCelect under amning. I betragtning af ChondroCelects lokale karakter, forventes der ingen bivirkninger for det ammende barn. Der skal tages stilling til, om amningen skal afbrydes under hensyntagen til behandlingens potentielle fordele for kvinden og den potentielle risiko for barnet.

## Fertilitet

Der foreligger ingen data om eventuel påvirkning af fertilitet ved ChondroCelect-behandling.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjente maskiner**

På grund af procedurens kirurgiske karakter har ChondroCelect stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjente maskiner. I genoptræningsperioden efter behandlingen med ChondroCelect bør patienterne rådføre sig med den behandlende læge og nøje følge lægens råd.

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjente maskiner kan være begrænset i genoptræningsperioden.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I en randomiseret, kontrolleret undersøgelse i målgruppen blev 51 patienter behandlet med ChondroCelect. Hos disse patienter anvendtes en periosteal flap til at sikre implantatet. Der opstod bivirkninger hos 78,4 % af patienterne over en 36 måneder lang opfølgingsperiode efter operationen.

#### **Relateret til ChondroCelect**

- Artralgi
- Bruskhypertrofi
- Krepitation i led
- Ledeffusion
- Behandlingssvigt
- Delaminering

De anførte bivirkninger er de hyppigst forekommende, hvoraf behandlingssvigt og delaminering er de alvorligste.

#### **Relateret til kirurgisk indgreb i knæet**

- (Postoperativ) hævelse af led
- Ledsmerter
- Pyreksi
- Artrofibrose
- Nedsat bevægelighed af knæet

De fleste af de indberettede bivirkninger var forventede, da de er forbundet med åben knækirurgi. Disse var generelt milde og forsvandt i ugerne efter operationen.

#### Tabel over bivirkninger

De er angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Systemorganklasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Dyb venøs trombose Hæmatom Overfladisk flebit	Fedtemboli Tromboflebit
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Apnø	Lungeemboli
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Ineffektivt lægemiddel Gangforstyrrelser Helingsvanskeligheder Overfølsomhed på implantationsstedet Perifert ødem Pyreksi	Atrofi Ubehag Granulomatøs læsion
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Transplantatkomplikationer Transplantatløsning Bruskskade Skade Ledskade Reaktion på operationsstedet	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Artralgi Bruskhypertrofi Krepitation i led Hævelse af led	Artofibrose Begrænset bevægelighed af led Ledeffusion Fastlåst led Artritis Artropati Knoglecyste Hævelse af knogle Bursit Chondropati Eksostose Hæmartrose Ustabilitet i led Stivhed i led Løs genstand i led Nedsat mobilitet Muskelatrofi Osteoartritis Synovialiscyste Synovitis Senelidelser Tendonitis	Chondromalaci Gonartrose
<b>Nervesystemet</b>		Autonom neuropati Komplekst regionalt smertesyndrom	Hyperæstesi Migræne Fotofobi

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100
		Smerter i ekstremiteter Perifer neuropati Synkope Trendelenburgs symptom	Forbigående iskæmisk anfald
<b>Undersøgelser</b>		Artroskopi	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Sårinfektion Erysipelas Erytem Hypertrofiske ar Postoperativ sårkomplikation Pruritus Arsmerte Sårruptur Sårsekretion	Kløende ar
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			Angst
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		Kvalme	

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Artrofibrose*

Hos patienter omfattet af programmer med særlig udleveringstilladelse sås en højere forekomst af artrofibrose og nedsat ledbevægelighed i en undergruppe af patienter med patella-læsion (henholdsvis 8,2 % og 13,1 %) sammenlignet med læsioner, som ikke forekommer i patella (henholdsvis 0,6 % og 2,6 %).

##### *Bruskhypertrofi*

Hos størstedelen af de 370 patienter, der indgik i programmet med særlig udleveringstilladelse, blev der anvendt en collagenmembran i stedet for en periosteal flap til at forsegle læsionsområdet. Det fremgår af faglitteraturen, at forekomsten af bruskhypertrofi kan nedbringes ved at anvende en collagenmembran til dækning af læsionsområdet i stedet for en periosteal flap (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Når en collagenmembran blev anvendt til forsegling af læsionsområdet efter anvendelse af ChondroCelect, var den indberettede forekomst af bruskhypertrofi 1,8 % sammenlignet med 25 % i den randomiserede, kontrollerede undersøgelse alene.

*Synovitis* og *subchondrale knogleskader* er blevet rapporteret i dyremodeller og er mulige risici forbundet med brug af ChondroCelect.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler til sygdomme i muskuloskeletalsystemet,

ATC kode: M09AX02

Der er ikke udført konventionelle farmakodynamiske undersøgelser af ChondroCelect.

#### Klinisk effekt

Effekten af ChondroCelect blev undersøgt i en randomiseret, kontrolleret, fase 3-multicenterundersøgelse (TIG/ACT/01/2000) og i de første to år af en fireårig udvidelsesfase af denne (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect blev sammenlignet med proceduren mikrofraktur i forhold til reparation af enkelte symptomatiske brusklæsioner i knæets femurkondyl. 51 patienter blev behandlet med ChondroCelect, 61 patienter blev behandlet med mikrofraktur. Patienter mellem 18 og 50 år, som havde en enkelt symptomatisk brusklæsion på mellem 1 og 5 cm<sup>2</sup> af femurkondylerne, opfyldte kriterierne. Patienterne kunne være behandlingsnaive eller kunne have undergået tidligere artroskopi eller en anden kirurgisk procedure. Patienter med patellafemoral brusklæsion, OCD, læsionsdybde >0,5 cm, tidligere menisk-transplantation, tidligere mosaikplastik og tidligere mikrofraktur inden for de seneste 12 måneder blev udelukket. Patienterne skulle acceptere at deltage aktivt i en streng genoptræningsprotokol og et opfølgingsprogram.

Mediantiden fra knælæsionens indtræden var lidt længere i ChondroCelect-gruppen end i mikrofrakturgruppen (2,0 år mod 1,6 år). Flere patienter i ChondroCelect behandlingsgruppen end i mikrofrakturgruppen havde tidligere undergået knækirurgi (88 % mod 77 %). I ChondroCelect-gruppen havde 77 % af patienterne en defekt i medial kondyl og 23 % en defekt i lateral kondyl.

En histologisk undersøgelse af reparationsbiopsien efter 12 måneder viste en bedre strukturel forbedring i ChondroCelect-armen sammenlignet med mikrofrakturarmen. Der blev konstateret en fortsat forbedring af de kliniske resultatmål KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) i op til 36 måneder i begge behandlingsarme. Den forventede fordel var større i ChondroCelect-gruppen, men resultaterne var ikke statistisk signifikante. På dette tidspunkt blev 41 patienter evalueret i ChondroCelect-armen, og 49 blev evalueret i mikrofrakturarmen. Patienter, hvor der var gået mindre end 3 år siden symptomernes indtræden (n=27 i ChondroCelect-armen og n=32 i mikrofrakturarmen), havde størst effekt af ChondroCelect. I gruppen, hvor der var gået længere tid, siden symptomernes opståen, var der ikke nogen synlige forskelle mellem de to grupper. Et nyt indgreb i læsionen, som var behandlet for transplantatløsning eller periostløsning, var nødvendig hos 2 ud af 51 patienter inden for 36 måneder efter ChondroCelect-implantationen sammenlignet med 7 ud af 61 patienter behandlet med mikrofraktur, der generelt havde en utilstrækkelig eller uhensigtsmæssig bruskreparation.

Efter en opfølgingsperiode på 5 år blev 37 patienter i ChondroCelect-armen og 40 i mikrofraktur-armen evalueret. Generelt betraget blev den kliniske relevante fordel i forhold til *baseline* ved ChondroCelect-implantationen, der var observeret efter 36 måneder, opretholdt i op til 60 måneder efter behandlingen. På dette tidspunkt kunne der ikke observeres en statistisk signifikant forskel i den kliniske *benefit* mellem ChondroCelct og mikrofraktur. I undergruppen af patienter med nylig symptomdebut (< 3 år) var den kliniske *benefit* af ChondroCelect *versus* mikrofraktur signifikant større og bekræfter hermed resultaterne fra 36 måneder efter behandling. Hos patienter med længere tidsinterval efter symptomdebut var de 2 behandlinger lige gode. Syv patienter, der var behandlet med ChondroCelect, havde behov



for nyt indgreb sammenlignet med 10 patienter fra mikrofrakturgruppen. Behandlingssvigt i ChondroCelect-gruppen skyldtes hovedsagelig delaminering af transplantatet.

Patienter med læsioner på over 5 cm<sup>2</sup> blev kun behandlet under programmet med særlig udleveringstilladelse. Sikkerhedsdataene fra disse patienter tyder ikke på særlige sikkerhedsproblemer. Yderligere kliniske data fra patienter med større læsioner forventes indsamlet i fremtiden.

16 patienter under 18 år er blevet behandlet med ChondroCelect under programmet med særlig udleveringstilladelse. Der blev ikke påvist specifikke sikkerhedssignaler hos disse patienter. Hvis behandling af patienter under 18 år overvejes på baggrund af den ansvarlige kirurgs risikovurdering, bør man være særlig opmærksom på at sikre, at vækstpladen er helt lukket.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lægemidlet implanteres lokalt.

ChondroCelects karakter og dets tilsigtede kliniske anvendelse gør, at konventionelle undersøgelser af farmakokinetik, absorption, distribution, metabolisme og elimination ikke er relevante.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data baseret på implantation af opformerede bruskceller i geder og mus indikerer ingen særlig risiko for mennesker.

I undersøgelser af geder sås milde tegn på synovitis hos størstedelen af dyrene, herunder kontroller 10 uger efter kirurgi. Inflammationen forsvandt med tiden, og parametrene vendte tilbage til udgangsniveauerne med blot meget milde og lokale tegn på synovitis hos nogle få dyr. Selv om det menes, at disse reaktioner hovedsageligt er kirurgirelaterede, kan en potentiel påvirkning fra de opformerede chondrocytter ikke fuldstændigt udelukkes.

I en undersøgelse forekom der hos størstedelen af dyrene penetration af de transplanterede celler i den subchondrale knogle. I to af disse tilfælde observeredes en fuldstændig penetration af den underliggende knoglemarv. Dette resultat kan hænge sammen med den manglende mulighed for at udføre en gradvis belastning under ikke-vægtbærende forhold efter kirurgi i disse modeller og kan derfor ikke ekstrapoleres fuldstændigt til at gælde for mennesker. En teknisk variant af ACI-proceduren er cellepodningsmetoden, hvor cellerne podes på en kollagen-membran inden implantation. Fra et præklinisk forsøg efter den ortotopiske gedemodell fremgik det, at denne teknik gav resultater, der var sammenlignelige med Brittberg-teknikken, under forudsætning af, at der benyttes god fiksering ved hjælp af sting på kanten af kollagen-membranen. Brug af fibrinklæber på det defekte underlag frem for sting til at fastgøre implantatet, gav generelt dårlige resultater, hvilket bekræfter behovet for direkte kontakt mellem de implanterede celler og det defekte underlag.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (indeholdende aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater).

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

### **6.3 Opbevaringstid**

48 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C.

Må ikke nedkøles eller nedfryses.

Opbevar hætteglasset/(-glassene) i falconglasset i den ydre beholder med plastikskruelåg for at beskytte det mod lys og bakterie/svampekontaminering.

Må ikke bestråles.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation**

ChondroCelect leveres som en individuel behandlingsdosis (falconglas) opbevaret i 1-3 type hætteglas på 1 ml. Hvert hætteglas indeholder 0,4 ml autologe humane bruskceller i en cellesuspension og er lukket med en chlorbutylprop og en aluminiumsforsegling.

Hætteglassene anbringes i et sterilt falconglas med et plastikskruelåg.

Falconglasset anbringes i en beholder med plastikskruelåg sammen med det kirurgiske materiale (en steril sprøjte på 1 ml, et 18G intravenøst kateter og to stykker Vicryl 6.0 sutur) og en temperaturmåler.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

ChondroCelect er udelukkende beregnet til autolog brug. Forud for implantationen kontrolleres patientens navn i forhold til patient-/donor-identifikationen på forsendelsespapirerne og hætteglasset med ChondroCelect.

Før indgivelse bør ChondroCelect resuspenderes ved forsigtigt at banke på hætteglasset for at bringe cellerne tilbage i suspension.

ChondroCelect bør ikke steriliseres. Hvis hætteglasset med ChondroCelect er beskadiget, eller det ikke længere er sterilt, må lægemidlet ikke anvendes, og det skal sendes tilbage til TiGenix.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/563/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. oktober 2009  
Dato for seneste fornyelse: 22. august 2014

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere information om ChondroCelect findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemidlet kun udleveres til hospitaler og sundhedsinstitutioner, som opfylder de kriterier, der er beskrevet i risikostyringsplanen.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Lægemiddelovervågningssystem**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået. Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for udleveringen af lægemidlet til en bestemt sundhedsinstitution skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at følgende personer modtager uddannelse som anført i uddannelsesprogrammet, der er beskrevet i risikostyringsplanen: Alle kirurger og andet sundhedspersonale, som er inddraget i håndteringen og administrationen af ChondroCelect og komponenterne heri, samt de personer, som er inddraget i opfølgningen af de patienter, der er blevet behandlet med ChondroCelect i sundhedsinstitutionen.

Uddannelsesprogrammet for sundhedspersonale indeholder følgende komponenter:

- Undervisningsmateriale for kirurger
- Undervisningsmateriale for andet sundhedspersonale
- Erklæring om informeret samtykke, som patienter skal underskrive forud for behandling med ChondroCelect

Undervisningsmateriale for kirurger skal omfatte følgende centrale budskaber og komponenter:

- Produktresumé
- Proceduren for udtagelse af biopsi
- Den kirurgiske tjekliste, som skal udfyldes på operationsstuen umiddelbart forud for første incision, hvorpå det bekræftes, at det er den rigtige patient, det rigtige lægemiddel, den rigtige side af implantationen, og hvilken type biologisk membran og fibrinforsøgling der vil blive anvendt i proceduren
- Implantationsproceduren ved artrotomi i knæled
- Opfølgningsprotokollen

Undervisningsmateriale for andet sundhedspersonale skal omfatte følgende centrale budskaber og komponenter:

- Produktresumé
- Behovet for screening af donorer ved hjælp af patientspørgeskema og laboratorieprøver for hepatitis C, hepatitis B, HIV og syfilis
- Håndtering af udtagelse af biopsi
- Håndtering af ChondroCelect og præparering af dette til implantation
- Planen for opfølgning af patienter
- Den anbefalede fysioterapi
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Beholder med hvidt skruelåg**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ChondroCelect 10.000 celler/mikroliter suspension til implantation.

Karakteriserede levedygtige autologe bruskceller, opformeret *ex vivo*, som udtrykker specifikke markørproteiner.

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 4 millioner autologe humane bruskceller i 0,4 ml svarende til en koncentration på 10.000 celler/mikroliter.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Suspension til implantation.

1 falcongias med 1, 2 eller 3 hætteglas (x 0,4 ml)

Hætteglassene leveres sammen med det kirurgiske materiale (en steril sprøjte 1 ml, et 18G intravenøst kateter og to stykker Vicryl 6.0 sutur).

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til implantation.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udelukkende til autolog anvendelse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} kl. {tidspunkt}

## **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C.

Må ikke nedkøles eller nedfryses.

Opbevar produkthætteglasset/-ene i falconglasset i den ydre beholder med plastikskruelåg for at beskytte det mod lys og bakterie/svampekontaminering.

Må ikke udsættes for radioaktiv bestråling (røntgen).

## **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

Tlf.: +32-(0)16 39 60 60

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

info@tigenix.com

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/563/001

## **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Parti {nummer}

Patientnummer (Pt. nr.) {patientnummer}

Patientinitialer (Pt. initialer) {patientinitialer}

## **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

## **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

## **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Falconglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ChondroCelect 10.000 celler/mikroliter suspension til implantation.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} kl. {tidspunkt}

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Parti {nummer}

Pt. nr. {patientnummer}

Pt. initialer {patientinitialer}

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1, 2 eller 3 hætteglas x 0,4 ml

**6. ANDET**

Udelukkende til autolog anvendelse.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

Hætteglas

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ChondroCelect

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {DD måned ÅÅÅÅ} kl. {tidspunkt}

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Parti {nummer}

Pt. nr. {patientnummer}

Pt. initialer {patientinitialer}

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,4 ml

**6. ANDET**

Udelukkende til autolog anvendelse.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### ChondroCelect 10.000 celler/mikroliter suspension til implantation

Karakteriserede levedygtige autologe bruskceller, opformeret *ex vivo*, som udtrykker specifikke markørproteiner

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, kirurgen eller fysioterapeuten, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, kirurgen eller fysioterapeuten, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Jf. afsnit 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ChondroCelect
3. Sådan skal du bruge ChondroCelect
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

ChondroCelect består af autologe dyrkede bruskceller. Lægemidlet fremstilles af en lille prøve af bruskceller (en biopsi), som tages fra dit knæ.

- **Autolog** betyder, at dine egne celler bruges til at fremstille ChondroCelect.
- **Brusk** er et væv, der findes i alle led. Det beskytter knogleenderne og gør det muligt for dine led at fungere smidigt.

ChondroCelect anvendes til reparation af enkelte symptomatiske bruskdefekter i knæets femurkondyl hos voksne. En defekt kan forårsages af akut traume som f.eks. et fald. Den kan også forårsages af gentagne traumer som følge af overvægt eller pga. ukorrekt vægtbelastning af knæet som følge af knædeformitet.

- **Femurkondylet** er enden af lårbenet, der udgør en del af dit knæ.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ChondroCelect

##### Brug ikke ChondroCelect, hvis du:

- Er allergisk over for nogen af indholdsstofferne i ChondroCelect (angivet i punkt 6) eller serum fra kvæg.
- Lider af fremskreden osteoarthritis (degenerativ ledsygdom) i knæet.
- Har en vækstplade i knæet, der ikke er fuldt lukket.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen lægen, kirurgen eller fysioterapeuten, før du bruger ChondroCelect.

- Hvis du har en akut knogle- og ledinfektion eller har haft en sådan infektion for nylig, bør du vente, indtil det er dokumenteret, at du rask.

- Brug af ChondroCelect frarådes generelt, hvis du er overvægtig (dvs. et BMI på over 30) fordi det kan kompromittere resultatet af behandlingen. Kirurgen vil give dig yderligere oplysninger.
- ChondroCelect anbefales ikke til reparation af bruskdefekter andre steder end i knæets femurkondyl.
- ChondroCelect bør implanteres i et knæ, der på andre områder er rask. Dette betyder, at andre knæproblemer som f.eks. læsioner i knæets ligament eller menisken bør korrigeres inden eller under ChondroCelect implantationen.
- Du bør genoptage din fysiske aktivitet i henhold til den genoptræningsplan, som fysioterapeuten anbefaler. For tidlig og for hård aktivitet kan bringe implantatet og varigheden af den kliniske fordel ved ChondroCelect i fare.

#### Andre tilfælde, hvor ChondroCelect ikke kan leveres

Selv om kirurgen allerede har udtaget en lille prøve af bruskcellerne (en biopsi), der er nødvendig for at kunne fremstille medicinen, er det muligt, at du ikke vil kunne behandles med ChondroCelect. Det vil være tilfældet, hvis biopsien er af utilstrækkelig kvalitet til at kunne fremstille ChondroCelect. I nogle tilfælde kan cellerne ikke dyrkes i laboratoriet, eller efter opformering opfylder alle cellerne ikke alle kvalitetskravene. Kirurgen vil blive informeret herom og må eventuelt vælge en alternativ behandling til dig.

#### **Børn og teenagere**

ChondroCelect bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

#### **Brug af anden medicin sammen med ChondroCelect**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Sikker brug af ChondroCelect sammen med anden medicin er ikke blevet undersøgt.

Bed lægen om yderligere oplysninger om, hvilke smertestillende lægemidler du kan anvende sikkert.

#### **Graviditet og amning**

Sikker brug af ChondroCelect under graviditet og amning er ikke blevet undersøgt.

ChondroCelect anbefales ikke til gravide eller ammende kvinder.

Fortæl det til din læge, hvis er gravid eller overvejer at blive gravid.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det kirurgiske indgreb vil have stor indflydelse på din evne til at føre bil eller betjene maskiner. Din evne til at føre bil eller betjene maskiner kan være begrænset i genoptræningsperioden, og du bør altid nøje følge din læges, kirurgens eller fysioterapeutens anvisninger i denne periode.

### **3. Sådan skal du bruge ChondroCelect**

ChondroCelect kan kun ordineres og implanteres af en ortopædkirurg på et hospital.

Behandling med ChondroCelect foregår ad to omgange

#### **Besøg 1: evaluering af bruskdefekten og biopsien**

Ved det første besøg vurderer kirurgen din bruskdefekt under en undersøgende operation (artroskopi). En artroskopi udføres gennem et meget lille snit i huden, og en smal kikkert (artroskopi) anvendes til at se ind i knæet. Hvis lægen beslutter, at behandling med

ChondroCelect er egnet til dig, vil han/hun udtage en lille prøve af bruskcellerne (en biopsi) fra dit knæ. Denne bruskprøve vil blive brugt til fremstilling af ChondroCelect. Det vil tage mindst fire uger at udvælge og dyrke cellerne til fremstilling af ChondroCelect.

### **Besøg 2: implantering af ChondroCelect**

Under åben knækirurgi implanteres bruskcellerne i bruskdefekten. Dette kaldes "autolog chondrocyt implantation" (ACI). Målet er at reparere defekten med sundt og funktionsdygtigt brusk over tid.

For at holde bruskcellerne på plads indsættes en biologisk membran over defekten.

### **Genoptræning**

Efter operationen skal du følge et genoptræningsprogram i omkring et år, så dit knæ kan hele ordentligt. Lægen eller fysioterapeuten giver dig flere oplysninger om din genoptræning.

**Det er meget vigtigt, at du nøje følger lægens og/eller fysioterapeutens anbefalinger. Hvis du ikke følger genoptræningsprogrammet, kan risikoen for, at behandlingen slår fejl, blive større.**

Du skal være meget forsigtig, når du bøjer og lægger vægt på dit behandlede knæ. Under genoptræningen vil vægtbelastningen blive øget gradvist afhængigt af din vægt og størrelsen af bruskdefekten. For at beskytte dit knæ skal du bære en støtteskinne.

Spørg lægen eller fysioterapeuten, hvis der er mere, du vil vide om behandlingen med ChondroCelect.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger ved implantation af ChondroCelect er bivirkninger forbundet med åben knækirurgi. Disse bivirkninger er generelt ret milde og forsvinder i ugerne efter operationen.

De fleste af de ledrelaterede bivirkninger giver symptomer som smerter, knækken, knasen, fastlåsning, hævelse, bøjningsbegrænsninger og stivhed i knæet. Fortæl det straks til lægen, hvis du mærker nogle af disse symptomer.

**Meget almindelige bivirkninger** (påvirker mere end 1 ud af 10 brugere) omfatter: ledsmerter (artralgi), for kraftig vækst af bruskceller (bruskhypertrofi), knasende eller klikkende fornemmelse, når knæet bøjes (krepitation) og hævelse af led.

**Almindelige bivirkninger** (påvirker 1 til 10 ud af 100 brugere) omfatter: begrænsning af knæets bevægelighed (artrofibrose, reduceret bevægelsesområde i leddet, nedsat mobilitet), stor mængde ledvæske i leddet (ledeffusion), fastlåsning af led, betændelse i leddet (arthritis, bursitis, synovitis), hulrum fyldt med væske i knæet (knoglecyste, synovialiscyste), knoglehævelse, brusklæsion (chondropati), godartet gevækst på knoglen (exostose), blodudtrædning i leddet (hæmartrose), ustabilitet i leddet, ledstivhed, løs genstand i leddet, svækkelse af musklen (muskelatrofi, Trendelenburgs symptom), degenerativ ledlæsion (osteoarthritis), senelæsion, senebetændelse (tendonitis), forsinket heling, fejlslagen behandling, gangforstyrrelse, overfølsomhed på implantationsstedet, perifert ødem, feber (pyreksi), sårkomplikation efter operation (reaktion i sårområdet), sårinfektion (inklusive rosen), rødme, ar-tilgroning, kløe, arsmerte, løsning af sår, sårsekretion, løsning af transplantatet eller membranen (transplantatkomplikation, transplantatløsning), læsion (brusklæsion, ledlæsion), blodprop i benets dybe vene (dyb venøs trombose), stor blodudtrædning (hæmatom), overfladisk årebetændelse (flebitis), kvalme, smerte eller



nervelidelse (smerter i ekstremiteter, perifer neuropati, komplekst regionalt smertesyndrom, autonom neuropati), synkope, apnø, artroskopi.

**Ikke almindelige bivirkninger** (påvirker 1 til 10 ud af 1.000 brugere) omfatter: angst, dermal og visuel overfølsomhed, migræne, mindre slagtilfælde (forbigående iskæmisk anfald), fedt, der kommer ind i kredsløbet (fedtemboli), åreblokering og -betændelse (tromboflebitis), blokering af lungearterien (lungeemboli), kløende ar, smerte foran på knæet (chondromalaci), nedbrydning af knææv (gonartrose, atrofi), ubehag, kronisk betændelse (granulomatøs læsion).

### **Indberetning af bivirkninger**

Tal med lægen eller fysioterapeuten, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på beholderen og hætteglasset efter EXP.

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C.

Må ikke nedkøles eller nedfryses.

Opbevar produkt-hætteglasset i falconglasset i beholderen med plastiskrue-låg for at beskytte det mod lys og bakterie/svampekontaminering.

Må ikke bestråles.

Da lægemidlet vil blive anvendt under din knækirurgi, har hospitalspersonalet ansvaret for den korrekte opbevaring af lægemidlet både før og under dets anvendelse og for en korrekt bortskaffelse.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **ChondroCelect indeholder:**

- Det aktive stof ChondroCelect består af en behandlingsdosis af levedygtige autologe humane bruskceller i hætteglas indeholdende 4 millioner celler i 0,4 ml svarende til en koncentration på 10.000 celler/mikroliter.
- Det andet indholdsstof er steril Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) behandlet med buffer, en væske indeholdende aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater til opbevaring af cellerne i hætteglasset.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

ChondroCelect er en cellesuspension (en væske) til implantation. Cellerne holdes i live i et lille sterilt hætteglas. Lægemidlet pakkes i flere lag emballeringsmateriale, hvilket garanterer sterilitet og stabile temperaturforhold i 48 timer, hvis det opbevares ved stuetemperatur.

Hver pakke indeholder en individuel behandlingsdosis bestående af 1 til 3 hætteglas afhængigt af det antal celler, der er nødvendigt til behandling af den pågældende læsionsstørrelse.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgien

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

**Fremstiller:**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske  
Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **BILAG IV**

### **Grunde til én yderligere fornyelse**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

### **Grunde til én yderligere fornyelse**

Baseret på data, der er blevet tilgængelige siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, anser CHMP, at benefit-risk balancen for ChondroCelect stadig er positiv, men anser, at dets sikkerhedsprofil skal overvåges tæt af følgende grunde:

Kun 907 patienter har været eksponeret op til nu, inklusive patienter behandlet med ChondroCelect inden for de kliniske afprøvninger gennemført som understøttelse for markedsføringstilladelsen for ChondroCelect. Erfaring efter markedsføring med hensyn til patientantal, dvs. 444 patienter og varighed af opfølgning, er stadig ret begrænset og berettiger ikke til udstedelse af en fornyelse med ubegrænset validitet.

CHMP besluttede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør fortsætte med at indsende 1-årige PSUR'er.

Derfor besluttede CHMP. Baseret på sikkerhedsprofilen for ChondroCelect, der kræver indsendelse af 1-årige PSUR'er, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør indsende én yderligere ansøgning om fornyelse i løbet af 5 år.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret