

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ChondroCelect implanteerimissuspensioon 10 000 rakku mikrolitri kohta

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

*Ex vivo* kasvatatud elusrakud: kirjeldatud omadustega spetsiifilisi markervalke ekspresseerivad autoloogsed kondrotsüüdid.

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga viaal sisaldab 4 miljonit autoloogset inimese kondrotsüüti 0,4 ml rakususpensioonina, mis vastab kontsentratsioonile 10 000 rakku mikrolitri kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Implanteerimissuspensioon

Enne resuspendeerimist on rakud sadenenud valkja kihina viaali põhja ja abiaine on selge värvitu vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

ChondroCelect on näidustatud põlveliigese femoraalse kondüüli ainsa sümptomaatilise kõhrekahjustuse (*International Cartilage Repair Society [ICRS] III* või *IV* aste) kõrvaldamiseks täiskasvanutel. Samaaegselt võivad esineda ka asümptomaatilised kõhrekahjustused (*ICRS I* või *II* aste). Efektiivsuse näitamine tugineb randomiseeritud kontrollitud uuringule, milles hinnatakse ChondroCelecti tõhusust patsientidel, kelle kahjustuse pindala on 1-5 cm<sup>2</sup>.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

ChondroCelecti peab manustama asjakohase kvalifikatsiooniga kirurg ning ravim on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. ChondroCelect on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja selle manustamisega peab kaasnema *debridement* (kahjustuskoha ettevalmistamine), kahjustuse füüsiline sulgemine (bioloogilise membraani, eelistatavalt kollageenmembraani asetamine) ja taastusravi.

#### Annustamine

Manustatavate rakkude kogus oleneb kõhrekahjustuse pindalast (cm<sup>2</sup>). Igas pakendis on piisavat kogust rakke sisaldav individuaalne raviannus, millega ravida biopsiaga mõõdetud suurusega kahjustust. ChondroCelecti soovitatav annus on 0,8–1 miljonit rakku cm<sup>2</sup> kohta, mis vastab 80–100 mikrolitri ravimile kahjustuse cm<sup>2</sup> kohta.

#### *Eakad*

ChondroCelecti kasutamist selles vanuserühmas ei ole uuritud.

#### *Lapsed*

Lastel ja noorukitel (alla 18 aasta vanused) kasutamise ohutust ja tõhusust ei ole kindlaks tehtud. ChondroCelecti ei soovitata seetõttu kasutada alla 18 aasta vanuste laste ja noorukite raviks.

## Manustamisviis Implanteerimiseks.

ChondroCelect on ette nähtud ainult kõhre autoloogseks taastamiseks ja seda manustatakse patsiendile autoloogsete kondrotsüütide implanteerimise (ACI) teel.

ChondroCelecti implanteerimine tuleb teha artrotoomia käigus steriilsetes tingimustes ning see eeldab kahjustatud koha ettevalmistamist ja implantaadi kinnitamiseks bioloogilise membraaniga sulgemist. Enne membraani kinnitamist ja rakkude implanteerimist tuleb saavutada täielik liigese hemostaas. ACI protseduuri ajal on oluline, et saavutataks implanteeritud rakkude hea vahetu kontakt defekti loožiga, sest selline kontakt on äärmiselt oluline koe optimaalseks regenereerumiseks. ChondroCelecti kliinilistes uuringutes kasutati bioloogilise membraanina periosti lappi. Teaduskirjanduse andmetel võib autoloogsete kondrotsüütide implanteerimisel periosti alternatiivina kasutada kaubanduslikke kollageenmembraane. Kliinilistes uuringutes ei ole ChondroCelecti ja kollageenmembraani koostoimet samas hinnatud, kuigi kaubanduslikku kollageenmembraani on ChondroCelecti eriloaga kasutamise programmi raames ravitud patsientidel kasutatud. Kõnealuste patsientide ohutusandmetes ei ilmne erilisi ohutusprobleeme ning hüpertroofiajuhte esineb kõnealuste andmete alusel vähem kui kollageenmembraanide ja periosti kasutamist võrdleva teaduskirjanduse põhjal.

ACI protseduuri üks tehniline variant on rakkude külvamise meetod, mille käigus rakud külvatatakse enne implanteerimist kollageenmembraanile. Selle meetodi puhul on nõutav hea fiksatsioon, kasutades õmblusi kollageenmembraani servadel, et tagada implanteeritud rakkude otsene kontakt defekti loožis. Implantaadi kinnitamiseks ainult fibrinliimi kasutamine õmbluste asemel ei ole soovitatav. Implanteerimisele peab järgnema asjakohane ligikaudu aastapikkune arsti soovitatud taastusravikava (vt lõik 4.4).

Kõnealuse implanteerimistehnikaga seotud üksikasjalikud tehnilised andmed on esitatud ChondroCelecti kasutusjuhendis. ChondroCelecti ettevalmistamine ja käsitlemine vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus mis tahes abiaine lõigus 6.1 loetletud mis tahes või veiseseerumi suhtes. ChondroCelecti ei tohi kasutada põlveliigese kaugelearenenud osteoartriidi korral. Patsiendid epifüsaalse kasvuplaadiga, mis ei ole täielikult sulgunud.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

ChondroCelect on autoloogne ravim ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Ägedat luu- või liigeseinfektsiooni põdevatel või seda hiljuti põdenud patsientidel tuleb ravi edasi lükata kuni dokumenteeritud paranemiseni.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegselt esinevad põlveprobleemid, nagu varajane osteoartriit, lõhustav osteokondriit, põlveliigese ebastabiilsus, muud kui femoraalse kondüüli kõhrekahjustused, põlvesidemete või meniski vigastused, varus- või valgusseis (põlveliigese koormuse ebanormaalne jaotus) ja põletikuline liigesehaigus on võimalikud komplitseerivad tegurid. ChondroCelecti esmasest kliinilisest uuringust jäeti nimetatud samaaegselt esinevate põlvehaigustega patsiendid välja. Kui võimalik, tuleb samaaegselt esinevad põlveprobleemid korrigeerida enne ChondroCelecti implanteerimist või vähemalt selle ajal. Esmases kliinilises uuringus ei hinnatud kehamassiindeksi mõju ravitulemustele, kuid kirjanduses esitatud andmetest ilmneb, et kehamassiindeks üle 30 võib mõjuda protseduuri õnnestumisele negatiivselt.

#### Taastusravi

Pärast implanteerimist peab patsient järgima arsti soovitatud asjakohast taastusravikava ja olema füüsiliselt aktiivne. Kahjustuse asukohast ja suurusest ning patsiendi profiilist olenevalt on välja töötatud asjakohased taastusravi juhised. Liiga varajane ja jõuline füüsiline aktiivsus võib

implantaadile ja ChondroCelecti kliinilise toime kestusele mõjuda negatiivselt. Seetõttu tuleb ravitud põlve kaitsta vastavalt asjakohases taastusravikavas esitatud soovitudele, et vältida varajasi kahjustusi, mis võivad viia implanteerimise ebaõnnestumiseni.

Teave ja üksikasjad asjakohase taastusravikava kohta on esitatud ChondroCelecti kasutusjuhendis.

#### Kui ChondroCelecti tarnimine ei ole võimalik

Mõnikord võib juhtuda, et patsiendi kondrotsüüte ei saa kasvatada või ei ole biopsia halva kvaliteedi, patsiendi eripära või tootmise ebaõnnestumise tõttu kasutamiskriteeriumid täidetud. Seetõttu pole mõnikord ChondroCelecti tarnimine võimalik. Kirurgi teavitatakse asjaoludest nii kiiresti kui võimalik ja ta peab valima patsiendile muu raviviisi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Autoloogsete kondrotsüütide implanteerimisel kasutatakse tavaliselt fibriniimi, et sulgeda kahjustuse katmiseks kasutatud bioloogilise membraaniga piiratud ruumi välisservad ja suurendada membraani veekindlust. Fibriniimi kasutamist kõhredefekti loožis ei soovitata, sest see võib põhjustada oluliselt halvemaid lõpptulemusi (vt lõik 5.3). Fibriniimid on oma kvantitatiivse ja kvalitatiivse koostise poolest märkimisväärselt mitmekesised. *In vitro* koostoimeuuringud viidi läbi kaubandusliku aprotiiniini (veisepäritoluga fibrinolüüsiinhibiitor) sisaldava fibriniimiga. Kõnealused uuringud tõendasid, et nimetatud liiki fibriniimi saab koos ChondroCelectiga kasutada ohutult. Muid koostoimeuuringuid teist liiki fibriniimidega läbi ei viidud. Samas teist liiki, sünteetilise fibrinolüüsiinhibiitoriga (traneksaamhape) fibriniimi kasutamisel esmasel kliinilises uuringus ohutusprobleeme ei ilmnenu.

Valuvaigisteid tuleb kasutada vastavalt ravikirurgi soovitudele.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Kliinilised andmed rasedate kohta on piiratud. Tavapäraseid reproduktiivsus- ja loote arengu toksilisuse uuringuid ei peeta autoloogseid rakke sisaldava ravimi laadi ja ettenähtud kliinilist kasutusviisi arvestades asjakohaseks.

Et ChondroCelecti kasutatakse põlveliigese kõhrekahjustuse kõrvaldamiseks ning ravim implanteeritakse põlveliigese avatud operatsiooni käigus autoloogsete kondrotsüütide implanteerimise teel, siis ei soovitata seda kasutada raseduse ajal.

#### Imetamine

Andmed ChondroCelecti kasutamise kohta imetamise ajal puuduvad. ChondroCelecti paikset olemust arvestades ei ole oodata kõrvaltoimeid imetatavale lapsele. Imetamise jätkamise otsus tuleb langetada, võttes arvesse ravi võimalikku kasu naisele ning võimalikku riski lapsele.

#### Fertiilsus

Andmed ChondroCelecti võimaliku toime kohta fertiilsusele puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kirurgilise manustamise tõttu avaldab ChondroCelecti implanteerimine olulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. ChondroCelecti manustamisele järgneva taastusravi perioodil peavad patsiendid nõu pidama raviarstiga ja järgima rangelt tema soovitusi.

Autojuhtimist ja masinate käsitlemist võidakse taastusravi vältel piirata.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Sihtrühma randomiseeritud kontrollitud uuringus manustati ChondroCelecti 51 patsiendile. Kõnealustel patsientidel kasutati implantaadi kinnitamiseks periosti lappi. 36 kuu pikkuse operatsioonijärgse kontrollperioodi vältel ilmnisid kõrvaltoimed 78,4% patsientidest.

**ChondroCelectiga seotud:**

- artralgia
- kõhre hüpertroofia
- liigese krepitatsioon
- liigese efusioon
- ravi ebaõnnestumine
- delaminatsioon

Loetletud kõrvaltoimeid esines kõige sagedamini, neist kõige raskekujulisemad olid ravi ebaõnnestumine ja delaminatsioon.

**Põlve kirurgilise operatsiooniga seotud:**

- (operatsioonijärgne) liigese paistetus
- artralgia
- pürektsia
- artrofibroos
- põlve liikumisulatus vähenemine

Enamik teatatud kõrvaltoimetest olid põlveliigese avatud operatsiooniga seoses prognoositavad. Nimetatud kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged ja kadusid operatsioonijärgsetel nädalatel.

Kõrvaltoimete tabel

Need on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1,000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $> 1/10,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10,000$ ). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Süvaveenitromboos, hematoom, pindmine flebiit	Rasvemboolia, tromboflebiit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Apnoe	Kopsuemboolia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Ravimi toime puudumine, kõndimishäired, halb paranemine, implanteerimiskoha ülitundlikkus, perifeerne turse, pürektsia	Atroofia, ebamugavustunne, granulomatoosne kahjustus

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> ≥1/10	<b>Sage</b> ≥1/100 kuni <1/10	<b>Aeg-ajalt</b> ≥1/1000 kuni <1/100
<b>Vigastused, mürgistused ja protseduuri tüsistused</b>		Siiriku tüsistus, siiriku delaminatsioon, kõhrevigastus, vigastus, liigesevigastus, protseduurikoha reaktsioon	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Artralgia, kõhre hüpertroofia, liigese krepitatsioon, liigese paistetused	Artrofibroos, liigese vähenenud liikumisulatus, liigese efusioon, liigese blokeerumine, artriit, artropaatia, luutsüst, luupaistetused, bursiit, kondropaatia, eksostoos, hemartroos, liigese ebastabiilsus, liigese jäikus, lahtine tükk liigeses, vähenenud liikuvus, lihasatroofia, osteoartriit, sünoviaaltsüst, sünoviit, kõõlusekahjustus, tendoniit	Kondromalaatsia, gonartroos
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Autonoomne neuropaatia, kompleksse piirkondliku valu sündroom, valu jäsemes, perifeerne neuropaatia, süngoop, Trendelenburgi sümptom	Hüperesteesia, migreen, fotofobia, transitoorne isheemiline atakk
<b>Uuringud</b>		Artroskoopia	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Haavanakkus, roospõletik, erüteem, hüpertroofiline arm, operatsioonijärgne haava tüsistus, kihelus, haavavalu, haava avanemine, haavaeritis	Sügelev arm
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Ärevus
<b>Seedetrakti häired</b>		Iiveldus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Artrofibroos*

ChondroCelecti eriloaga kasutamise programmis esines patellaarse kahjustusega patsientidel artrofibroosi ja liigese liikumisulatuse vähenemist sagedamini (vastavalt 8,2% ja 13,1%) kui patellaarse kahjustuseta patsientidel (vastavalt 0,6% ja 2,6%).

### *Kõhre hüpertroofia*

Enamiku ChondroCelecti eriloaga kasutamise programmi kaasatud 370 patsiendi puhul kasutati kahjustuse sulgemiseks periosti lapi asemel kollageenmembraani. Olemasolevate kirjandusandmete kohaselt saab kõhre hüpertroofiat vähendada, kui kahjustuskoha katmiseks kasutada periosti lapi asemel kollageenmembraani (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Kui pärast ChondroCelecti manustamist kasutati kahjustuskoha sulgemiseks kollageenmembraani, esines kõhre hüpertroofiat 1,8%-l juhtudest, randomiseeritud kontrollitud uuringus aga 25%-l juhtudest.

Loomudelites on teatatud *sünoviidist* ja *subkondraalsetest luuvigastustest* ning need on ChondroCelecti kasutamisel võimalikud riskid.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisest ei ole teatatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Muud ravimid muskuloskeetaalse süsteemi häirete puhul, ATC-kood: M09AX02

Tavapäraseid farmakodünaamilisi uuringuid ei ole ChondroCelecti puhul läbi viidud.

### Kliiniline efektiivsus

ChondroCelecti efektiivsust uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud kontrollitud uuringus TIG/ACT/01/2000) ja selle 4-aastase pikendusfaasi (TIG/ACT/01/2000EXT) kahe esimese aasta jooksul. ChondroCelecti võrreldi mikrofraktuuri protseduuriga põlve femoraalse kondüüli sümptomaatilise ainsa kõhrekahjustuse kõrvaldamisel. 51 patsienti raviti ChondroCelectiga, 61 patsienti mikrofraktuuriga. Uuringurühma kriteeriumidele vastasid 18–50 aasta vanused, femoraalse kondüüli ainsa sümptomaatilise 1–5 cm<sup>2</sup> suuruse kõhrekahjustusega patsiendid. Patsiente ei olnud varem ravitud või olid nad varem saanud artroskoopilisi või muid kirurgilisi taastusprotseduure. Uuringurühmast jäeti välja patellofemoraalse kõhrekahjustusega, osteokondroosiga, sügavama kui 0,5 cm kõhrekahjustusega, meniski transplantaadiga ning viimase 12 kuu jooksul mosaiikplastika või mikrofraktuuri protseduuri läbinud patsiendid. Patsiendid pidid nõustuma aktiivselt järgima ranget taastusraviprotopkollit ja jätkuprogrammi.

Keskmine aeg põlvevigastuse algusest oli ChondroCelecti rühmas veidi pikem kui mikrofraktuuri rühmas (vastavalt 2,0 aastat ja 1,6 aastat). ChondroCelecti rühmas oli mikrofraktuuri rühmaga võrreldes rohkem patsiente, kes olid läbinud varasema põlveoperatsiooni (vastavalt 88% ja 77%). ChondroCelecti rühmas oli 77%-l patsientidest mediaalse ja 23%-l lateraalse kondüüli kahjustus.

12 kuu möödumisel tehtud biopsiaproovi histoloogiline uuring näitas ChondroCelecti uuringurühmas mikrofraktuuri uuringurühmaga võrreldes paremat struktuurilist paranemist. Kliinilise tulemuse

mõõtmisvahend KOOS (*the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) näitas 36 kuu kestel mõlemas ravirühmas jätkuvat paranemist. ChondroCelecti uuringurühmas hinnati kasulikkust suuremaks, kuid tulemuste erinevus ei olnud statistiliselt märkimisväärne. Kõnealusel hetkel hinnati 41 patsienti ChondroCelecti uuringurühmas ja 49 patsienti mikrofraktuuri uuringurühmas. Patsiendid, kellel ilmnesis esimesed sümptomid vähem kui 3 aastat tagasi (27 patsienti ChondroCelecti uuringurühmas ja 32 patsienti mikrofraktuuri uuringurühmas), said ChondroCelectist kõige rohkem kasu. Rühmades, kus sümptomite tekkimisest oli möödunud rohkem aega, ei olnud kahe rühma vahel märkimisväärseid erinevusi. Siirde delaminatsiooni või periosti lõdvenemise tõttu tuli ChondroCelecti implanteerimisele järgnenud kahjustuskohta uuesti ravida 2 patsiendil 51st, võrreldes 7 patsiendiga 61st mikrofraktuuri protseduuri abil ravitust, kellel kõhre taastumine oli ebapiisav.

Pärast 5-aastast jälgimisperioodi hinnati 37 patsienti ChondroCelecti rühmas ja 40 patsienti mikrofraktuuri rühmas. ChondroCelecti implanteerimise kliiniliselt oluline kasu, mida täheldati 36 kuu pärast võrreldes algsega, säilis üldiselt kuni 60 kuud pärast ravi. ChondroCelecti ja mikrofraktuuri kliinilise kasu vahel ei täheldatud sellel ajahetkel mingit statistiliselt olulist erinevust. Hiljutise sümptomite algusega (< 3 aasta) patsientide alarühmas oli ChondroCelecti kliiniline kasu võrreldes mikrofraktuuridega oluliselt suurem, kinnitades tulemusi 36 kuud pärast ravi. Patsientide puhul, kellel oli sümptomite tekkimisest kulunud kauem aega, olid mõlemad ravimeetodid võrdselt edukad. Seitse ChondroCelectiga ravitud patsienti vajasis uuesti sekkumist võrreldes kümne patsiendiga mikrofraktuuri rühmas. Ravi ebaõnnestumine ChondroCelecti rühmas oli tavaliselt seotud implantaadi delamineerumisega.

Suuremate kui 5 cm<sup>2</sup> kõhrekahjutustega patsiente on ravitud ainult ChondroCelecti eriloaga kasutamise programmi raames. Kõnealustelt patsientidelt pärinevatest ohutusandmetest ei ilmne erilist ohutusprobleemi. Tulevikus on ette nähtud täiendavate kliiniliste andmete kogumine suuremate kahjustustega patsientidelt.

ChondroCelecti eriloaga kasutamise programmi raames on ravitud 16 alla 18 aasta vanust patsienti. Kõnealuste patsientide puhul ei ilmnenud erilisi ohutusprobleeme. Kui ravikirurgi tehtud kasulikkuse ja riski hinnangu alusel kaalutakse alla 18 aasta vanuste patsientide ravi, tuleb eritähelepanu pöörata sellele, et oleks tagatud kasvuplaadi täielik sulgemine.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ravim implanteeritakse lokaalselt.

Tulenevalt ChondroCelecti laadist ja ettenähtud kliinilisest kasutusviisist ei kohaldata tavapäraseid farmakokineetika, imendumise, jaotumise, metabolismi ja elimineerimise uuringuid.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilised andmed kasvatatud kondrotsüütide implanteerimise kohta kitsedel ja hiirtel ei näidanud eriohtu inimesele.

Kitsedel tehtud uuringutes ilmnesis enamikul loomadel kerged sünoviidi sümptomid, sealhulgas 10 nädalat pärast operatsiooni tehtud kontrollimisel. Põletikunähud kadusid aja jooksul ja näitajad taandusid lähtetasemele, ainult üksikutel loomadel säilisid väga kerged ja lokaalsed sünoviidi sümptomid. Kuigi arvatakse, et kõnealused reaktsioonid on peamiselt tingitud operatsioonist, ei saa täielikult välistada kasvatatud kondrotsüütide võimalikku mõju.

Lammastel ilmnesis enamikul loomadel siirdatud rakkude penetratsioon kõhrealusesse luukoosse; kahel juhul täheldati täielikku penetratsiooni luuüdisse. Kõnealune leid võib olla seotud suutmatusega teha kõnealuses katses progressiivset koormamist operatsioonijärgsetes keharaskust mittekandvates tingimustes ja seetõttu ei saa tulemusi täielikult inimese olukorrale laiendada.

ACI protseduuri üks tehniline variant on rakkude külvamise meetod, mille käigus rakud külvatatakse enne implanteerimist kollageenmembraanile. Prekliinilises uuringus selgus ortoteoopilisel kitse mudelil, et see tehnika pakkus võrreldavaid tulemusi Britbergi tehnikaga, kui tagatakse hea fiksatsioon, kasutades õmblusi kollageenmembraani servadel. Fibriinliimi kasutamine defekti loožis



implantaadi kinnitamiseks õmbluste asemel andis üldiselt halvad lõpptulemused, viidates implanteeritud rakkude vahetu kontakti vajadusele defekti loožiga.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)* sööde (sisaldab aminohappeid, vitamiine, sooli ja süsivesikuid).

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

48 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitada temperatuuril 15 °C...25 °C.

Mitte jahutada ega külmutada.

Hoida viaale keeratava plastkorgiga pakendis, et kaitsta neid valguse ja bakteriaalse/seennakkuse eest.

Mitte kiiritada.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid**

ChondroCelect tarnitakse ühe individuaalse raviannusena (Falcon-katsuti) ühes kuni kolmes I tüüpi klaasviaalis (1 ml). Iga viaal sisaldab 0,4 ml inimese autoloogsete kondrotsüütide suspensiooni ja on suletud klorobutüülkorgi ja alumiiniumkattega.

Viaalid on asetatud steriilsesse keeratava plastkorgiga katsutisse.

Katsuti koos operatsioonivahenditega (üks steriilne 1 ml süstal, üks 18G intravenoosne kateeter ja kaks tükki haavaõmblusmaterjali Vicryl 6.0) ning temperatuurimonitoriga on asetatud keeratava plastkorgiga mahutisse.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

ChondroCelect on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne implanteerimist tehke kindlaks, et patsiendi nimi vastab patsiendi/doonori identifitseerimistunnusele tarnedokumentidel ja ravimpreparaadi viaalil.

Enne manustamist tuleb ChondroCelect resuspendeerida, koputades õrnalt vastu viaali, nii et rakkudest moodustub uuesti suspensioon.

ChondroCelecti ei tohi steriliseerida. Kui ChondroCelecti viaal on saanud kahjustada või selle steriilsus on rikutud, siis ei tohi ravimpreparaati kasutada ja see tuleb TiGenix'ile tagasi saata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/563/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5 oktoober 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22 august 2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

<{KK/AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. **BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Müügiloa hoidja tagab, et ravimit turustatakse üksnes tervishoiuasutustele, mis vastavad riskijuhtimiskavas kirjeldatud kriteeriumidele.

**C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

• **Ravimiohutuse järelvalve süsteem**

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et enne ravimi turustamist konkreetsele tervishoiu asutusele saavad riskijuhtimiskavas kirjeldatud koolitusprogrammile vastavat koolitust kõik kirurgid ja teised tervishoiuspetsialistid, kes käsitlevad või manustavad ChondroCelecti või selle koostisosi, samuti ChondroCelectiga ravitud patsientide järelraviga tegelevad isikud.

Tervishoiu spetsialistide koolitusprogramm hõlmab järgmist:

- kirurgide koolitusmaterjalid
- tervishoiuspetsialistide koolitusmaterjalid
- teabel põhineva nõusoleku leht, mille patsient allkirjastab enne ravi ChondroCelectiga.

Kirurgide koolitusmaterjalid peavad sisaldama järgmisi põhidokumente ja koostisosi:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- biopsia võtmise protseduur;
- vahetult enne esimest sisselõiget operatsiooniruumis järgitav kirurgi meeldetuletusloend, millega kontrollitakse patsiendi, ravimi ja implanteerimispoole õigsust ning protseduuris kasutatava bioloogilise membraani ja fibriinliimi tüüp;
- implantatsiooniprotseduur põlveliigese artrotoomia abil;
- operatsioonijärgne uuring.

Tervishoiuspetsialistide koolitusmaterjalid peavad sisaldama järgmisi põhidokumente ja koostisosi:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- doonorite sõeluuringu vajadus patsiendi küsitluslehe ja C-hepatiidi, B-hepatiidi, HIVi ja süüfilise määramise laborianalüüside alusel;
- biopsia koetüki käitlemine;
- ChondroCelecti käsitlemine ja ettevalmistamine implantatsiooniks;
- patsiendi operatsioonijärgse uuringu ajakava;
- soovitatav füsioteraapia.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluna lõppenud

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Valge keeratava korgiga mahuti

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ChondroCelect implanteerimissuspensioon 10 000 rakku mikrolitri kohta.

*Ex vivo* kasvatatud elusrakud: kirjeldatud omadustega spetsiifilisi markervalke ekspresseerivad autoloogsed kondrotsüüdid.

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 4 miljonit autoloogset inimese kondrotsüüti 0,4 ml rakususpensioonina, mis vastab kontsentratsioonile 10 000 rakku mikrolitri kohta.

#### 3. ABIAINED

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implanteerimissuspensioon.

1 Falcon-katsuti 1, 2 või 3 viaaliga (à 0,4 ml)

Viaalidega on kaasas operatsioonivahendid (üks steriilne 1 ml süstal, üks 18G IV intravenoosne kateeter ja kaks tükki haavaõmblusmaterjali Vicryl 6.0)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Implanteerimiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {päev kuu AASTA} kell{kellaaeg tundides} CET



## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada temperatuuril 15 °C...25 °C.

Mitte jahutada ega külmutada.

Hoida Falcon-katsutis olevaid ravimiga viaale keeratava plastkorgiga pakendis, et kaitsta neid valguse ja bakteriaalse/seennakkuse eest.

Mitte kiiritada radioaktiivse kiirgusega (röntgenkiirgusega).

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Jäätmed tuleb hävitada vastavalt kasutuskohas kehtivatele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

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

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

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/563/001

## 13. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii {partii number}

Patsiendi number (Pt nr) {patsiendi number}

Patsiendi initsiaalid (Pt initsiaalid) {patsiendi initsiaalid}

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Braille' kirjas teabe lisamine ei ole vajalik

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHEPAKENDIL**

**Falcon-katsuti**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ChondroCelect implanteerimissuspensioon 10 000 rakku mikrolitri kohta

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni {päev kuu AASTA} kell{kellaaeg tundides} CET

**4. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Partii {partii number}

Pt nr {patsient number}

Pt initsiaalid {patsiendi initsiaalid}

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1, 2 või 3 viaali × 0,4 ml

**6. MUU**

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

Viaal

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ChondroCelect

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni {päev kuu AASTA} kell{kellaaeg tundides} CET

**4. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)**

Partii {partii number}

Pt nr {patsiendi number}

Pt initsiaalid {patsiendi initsiaalid}

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,4 ml

**6. MUU**

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### ChondroCelect implanteerimissuspensioon 10 000 rakku mikrolitri kohta

*Ex vivo* kasvatatud elusrakud: kirjeldatud omadustega spetsiifilisi markervalke ekspresseerivad autoloogsed kondrotsüüdid

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ChondroCelect ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ChondroCelecti kasutamist
3. Kuidas ChondroCelecti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ChondroCelecti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on ChondroCelect ja milleks seda kasutatakse

ChondroCelect koosneb autoloogsetest söötmel kasvatatud kõhrerakkudest. Toode on valmistatud kõhrerakkudest, mis on biopsia teel võetud teie põlveliigesest.

- **Autoloogne** tähendab, et ChondroCelecti valmistamiseks on kasutatud teie endi rakke.
- **Kõhr** on kude, mida leidub igas liigeses. See kaitseb meie luutsi ja võimaldab liigestel sujuvalt liikuda.

ChondroCelecti kasutatakse põlve femoraalkondüüli ainsa sümptomaatilise kõhrekahjustuse raviks täiskasvanutel. Kahjustus võib tekkida ägeda trauma, näiteks kukkumise tagajärjel. Kahjustusi põhjustavad ka korduvad traumad kas ülekaalu tõttu või põlveliigese ebaõige koormuse tõttu põlve deformeerumise tagajärjel.

- **Femoraalne kondüül** on reieluu ots, mis moodustab osa põlveliigesest.

#### 2. Mida on vaja teada enne ChondroCelecti kasutamist

##### Ärge kasutage ChondroCelecti:

- kui olete selle ravimi, või mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) või veiseseerumi suhtes allergiline.
- kui te põete põlve kaugelearenenud osteoartriiti (degeneratiivne liigesehaigus).
- kui teie põlve kasvuplaat ei ole täielikult sulgunud.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ChondroCelecti kasutamist pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga.

- Kui te põete ägedat luu- või liigese põletikku või põdesite seda hiljuti, tuleks ravi ChondroCelectiga ajutiselt edasi lükata kuni täieliku paranemiseni.

- ChondroCelecti kasutamine ei ole üldiselt soovitatav, kui olete ülekaaluline (st teie kehamassiindeks on üle 30), sest see võib ohtu seada ravi tulemuse. Kirurg annab teile selle kohta rohkem teavet.
- ChondroCelect ei ole soovitatav kasutada mujal kui femoraalkondüüli piirkonnas paiknevate kõhrekahjustuste raviks.
- ChondroCelect tuleb implanteerida muidu tervesse põlve. See tähendab, et muud põlveprobleemid nagu põlvesidemete või meniski vigastused tuleb korrigeerida enne ChondroCelecti implanteerimist või selle ajal.
- Peaksite olema jätkuvalt füüsiliselt aktiivne vastavalt füsioterapeudi soovitatud taastusravikavale. Liiga varajane ja jõuline füüsiline aktiivsus võib mõjuda implantaadile ja ChondroCelecti kliinilise toime kestusele negatiivselt.

#### Muud juhud, kui ChondroCelecti ei ole võimalik tarnida

Isegi kui kirurg on juba võtnud väikese koguse kõhrerakke (biopsia), mida on vaja ravimi valmistamiseks, võib juhtuda, et ravi ChondroCelectiga ei saa teie puhul kasutada. Selle põhjuseks võib olla biopsiproovi kvaliteedi sobimatus ChondroCelecti valmistamiseks või see, et rakke ei õnnestu laboris kasvatada või et rakud ei vasta pärast kasvatamist kõigile kvaliteedinõuetele. Teie kirurgi teavitatakse neist asjaoludest ja ta peab teile võib-olla valima muu ravi viisi.

#### **Lapsed ja noorukid**

Lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei soovitata ChondroCelecti kasutada.

#### **Muud ravimid ja ChondroCelect**

Teatage oma arstile või füsioterapeudile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

ChondroCelecti koos teiste ravimitega kasutamise ohutust ei ole uuritud.

Küsi arstilt, millist valuvaigistit te võite ohutult kasutada.

#### **Rasedus ja imetamine**

ChondroCelecti kasutamise ohutust raseduse või imetamise ajal ei ole tõendatud.

ChondroCelecti ei soovitata kasutada rasedatel ja imetavatel patsientidel.

Palun teavitage arsti, kui te olete rase või arvate end rase olevat.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kirurgiline protseduur mõjutab oluliselt teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega. Taastusravi ajal tuleb autojuhtimist ja masinatega töötamist piirata ning te peate kõnealusel perioodil rangelt järgima oma arsti, kirurgi või füsioterapeudi soovitusi.

### **3. Kuidas ChondroCelecti kasutada**

ChondroCelecti võib raviks määrata ja implanteerida ainult kirurg-ortopeed haiglas.

Ravi ChondroCelectiga: kahest etapist koosnev protseduur

#### **1. visiit: kõhrekahjustuse hindamine ja biopsia**

Esimesel visiidil hindab kirurg teie kõhrekahjustust uuriva operatsiooniga (artroskoopia). Artroskoopia toimub väikeste nahahaavade kaudu peene vaatlusseadme (artroskoobi) abil, millega saab põlve seestpoolt vaadelda. Kui arst otsustab, et ravi ChondroCelectiga sobib teile, võtab ta teie põlvest väikese koguse kõhrerakke (biopsia). Seda kõhrerakkude proovi kasutatakse ChondroCelecti valmistamiseks.

Rakkude valimiseks ja kasvatamiseks, nii et neist saaks ChondroCelecti valmistada, kulub vähemalt neli nädalat.

## **2. visiit: ChondroCelecti implanteerimine**

Põlveliigese avatud operatsiooni käigus implanteeritakse kõhrerakud kõhrekahjustuse kohta. Seda nimetatakse autoloogsete kondrotsüütide implanteerimiseks (ACI). Protseduuri eesmärgiks on parandada kahjustus aja jooksul tervete ja toimivate kõhrerakkude abil. Kõhrerakkude paigalhoidmiseks õmmeldakse kahjustuskohale bioloogiline membraan.

### **Taastusravi**

Pärast operatsiooni peate järgima ligikaudu ühe aasta jooksul taastusraviprogrammi, et teie põlv hästi paraneks. Teie arst või füsioterapeut räägib teile taastusravist üksikasjalikumalt.

### **Väga oluline on hoolikalt järgida arsti ja/või füsioterapeudi soovitusi. Kui te oma taastusravikava ei järgi, siis võib suurenedagi ravi ebaõnnestumise oht.**

Peaksite olema väga ettevaatlik ravitud põlve painutamisel ja selle koormamisel. Taastusravi vältel suureneb koormuse andmine järk-järgult, olenevalt teie kehakaalust ja kõhrekahjustuse suuruselt. Põlve kaitsmiseks peate kandma lahast.

Lisaküsimuste tekkimisel ChondroCelectiga ravi kohta pöörduge palun oma arsti või füsioterapeudi poole.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik ChondroCelecti implanteerimise kõrvaltoimeid on põlveliigese avatud operatsiooniga seotud kõrvaltoimed. Üldiselt on need üsna kerged kõrvaltoimed, mis kaovad operatsioonijärgsetel nädalatel.

Liigestega seotud kõrvaltoimed tunnete ära järgmiste sümptomite järgi: valu, liigete naksumine, krigin, blokeerumine, paistetus, põlve vähenenud liikuvus ja jäikus. Kui te täheldate endal mõnda nimetatud sümptomitest, teatage sellest kohe oma arstile.

**Väga sagedased kõrvaltoimed** (esinevad rohkem kui 1 kasutajal 10-st): liigesepõletik (artralgia), kõhrerakkude vohamine (kõhre hüpertroofia), praksumine või naksumine põlve painutamisel (liigese krepitatsioon) ja liigese paistetus.

**Sagedased kõrvaltoimed** (esinevad 1 kuni 10 kasutajal 100-st): põlve liikumisulatuse vähenemine (artrofibroos, liigese liikumisulatuse vähenemine, vähenenud liikuvus), liigesevedeliku kogunemine liigesesse (liigese efusioon), liigese blokeerumine, liigesepõletik (artriit, bursiit, sünoviit), vedelikuga täidetud õõnsus põlves (luutsüst, sünoviaalkesta tsüst), luu paistetus, liigesekõhre häire (kondropaatia), luuväljakasve (eksostoos), veri liigeses (hemartroos), liigese ebastabiilsus, liigese jäikus, lahtine tükk liigeses, lihase nõrgenemine (lihasatroofia, Trendelenburgi sümptom), degeneratiivne liigesepõletik (osteoartriit), kõõlusehäired, kõõlusepõletik (tendoniit), halb paranemine, ravi ebaõnnestumine, kõndimishäired, implanteerimiskoha ülitundlikkus, perifeerne turse, palavik (pürektsia), operatsioonijärgne haava tüsistus (reaktsioon haavakohas), haavainfektsioon (sh erüsiipel), punetus, armkoe vohamine, sügelus, armi valu, haava avanemine, eritus haavast, siirde või membraani lõdvenemine (siirde tüsistus, delaminatsioon), vigastus (kõhre vigastus, liigese vigastus), verehüüve jala süvaveenis (süvaveeni tromboos), suur verevalum (hematoom), pindmiste veenide põletik (flebiit), iiveldus, valu või närvisüsteemi häired (valu jäsemes, perifeerne neuropaatia, kompleksne piirkondlik valusündroom, autonoomne neuropaatia), minestamine, apnoe, artroskoopia.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (esinevad 1 kuni 10 kasutajal 1000-st: ärevus, naha ja nägemise ülitundlikkus), migreen, miniinfarkt (mööduv isheemiline atakk), rasv vereringes (rasvemboolia), veenisulgus ja -põletik (tromboflebiit), kopsuarteri ummistus (kopsuemboolia), sügelev haavaarm, valu põlve eesosas (kondromalaatsia), põlvekoe kahjustused (gonartroos, atroofia), ebamugavustunne, krooniline põletik (granulomatoosne põletik).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas ChondroCelect-i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada pärast mahutil ja viaalil märgitud kõlblikkuse tähtaja (EXP) möödumist.

Säilitada temperatuuril 15 °C...25 °C.

Mitte jahutada ega külmutada.

Hoida viaale keeratava plastkorgiga pakendis, et kaitsta neid valguse ja bakteriaalse/seennakkuse eest. Mitte kiiritada.

Kuna toodet kasutatakse teie põlveoperatsiooni vältel, vastutab haiglapersonal toote nõuetekohase säilitamise eest enne selle kasutamist ja kasutamise ajal ning toote kõrvaldamise eest.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida ChondroCelect sisaldab**

- ChondroCelecti toimeaineks on inimese elusad autoloogsed kõhrerakud raviannusena viaalides, mis sisaldavad 4 miljonit rakku 0,4 ml rakususpensioonina, mis vastab kontsentratsioonile 10 000 rakku mikrolitri kohta.
- Teiseks koostisosaks on steriilne puhverdatud Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) vedelik rakkude viaalis säilitamiseks, mis sisaldab aminohappeid, vitamiine, sooli ja süsivesikuid.

#### **Kuidas ChondroCelect välja näeb ja pakendi sisu**

ChondroCelect on implanteeritav rakususpensioon (vedelik). Rakke hoitakse elusana väikeses steriilses viaalis. Toode on pakendatud mitmesse pakendimaterjali kihti, mis tagavad toatemperatuuril säilitamisel steriilsuse ja stabiilse temperatuuri 48 tunniks.

Iga pakend sisaldab individuaalset raviannust, mis koosneb 1 kuni 3 viaalist, olenevalt sellest, kui palju rakke on vaja konkreetse kahjustuse raviks.

#### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgia

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

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

Tootja:

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

**Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.



**IV lisa**

**Alus ühekordseks täiendavaks uuendamiseks**

Ravimil on müügiluba lõppenud

### **Alus ühekordseks täiendavaks uuendamiseks**

Lähtuvalt andmetest, mis on kättesaadavad alates esmase müügiloa saamisest, leiab CHMP, et ChondroCelecti kasu ja riski suhe jääb positiivseks, kuid peab vajalikuks ohutusprofili hoolikat jälgimist järgmistel põhjustel:

Ainult 907 patsienti on praeguseks ravimit kasutanud, kaasa arvatud patsiendid, keda raviti ChondroCelectiga kliinilises uuringus, mis viidi läbi ChondroCelect implanteerimissuspensiooni müügiloa toetuseks. Turuletulekujärgsed kogemused patsientide arvu suhtes, s.t 444 patsienti, ja järelkontrolli kestus on ikka veel üsna piiratud ning ei õigusta pikendamist piiramatuks tähtajaks.

CHMP otsustas, et müügiloa hoidja peaks jätkama 1-aastaste perioodiliste ohutusteabe uuendusaruannete (PSUR-ide) esitamist.

Seetõttu, lähtuvalt ChondroCelecti ohutusprofiilist, mis eeldab 1-aastaste perioodiliste ohutusteabe uuendusaruannete (PSUR-ide) esitamist, jõudis CHMP otsusele, et müügiloa hoidja peaks esitama ühe täiendava uuendamistaotluse 5 aasta jooksul.

Ravimil on müügiluba lõpetatud