

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ChondroCelect 10 000 solua/mikrolitra implantaattisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Autologisia elinkelpoisia *ex vivo* -viljeltyjä rustosoluja, jotka ilmentävät tiettyjä merkkiproteiineja.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Kukin valmistepullo sisältää 4 miljoonaa autologista ihmisen rustosolua 0,4 ml:n solususpensionaa, mikä vastaa pitoisuutta 10 000 solua/mikrolitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio implantointia varten

Ennen uudelleensekoittamista solut asettuvat astian pohjalle muodostaen luonnonvalkoisen kerroksen apuaineen ollessa kirkasta, väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Polven reisiluun nivelnastan oireisten rustovaurioiden (International Cartilage Repair Society [ICRS] luokitus III tai IV)) korjaus aikuisilla. Samanaikaiset oireettomat rustovauriot (ICRS:n luokitus I tai II) voivat olla mahdollisia. Tehon osoittaminen perustuu satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimukseen, jossa arvioitiin ChondroCelectin tehoa potilailla, joiden rustovauriot olivat kooltaan 1 - 5 cm².

4.2 Annostus ja antotapa

Asianmukaisesti pätevytyneen kirurgin tulee antaa ChondroCelect ja sitä saa käyttää vain sairaalassa. ChondroCelect on tarkoitettu yksinomaan autologiseen käyttöön ja sitä annettaessa pitää vaurioalue puhdistaa, ja sulkea fyysisesti (asettamalla biologinen kalvo, mieluiten kollageenikalvo) sekä potilas pitää kuntouttaa.

Annostus

Annettavien solujen määrä riippuu rustovaurion koosta (pinta-ala cm²:ssä). Kukin valmiste sisältää yksittäisen hoitoannoksen, joka sisältää riittävän määrän soluja vaurioalueen, jonka koko on määritetty etukäteen biopsian oton yhteydessä, hoitamiseen. Suositeltu ChondroCelect-annos on 0,8 - 1 miljoonaa solua/cm², mikä vastaa 80 - 100 mikrolitraa valmistetta/vaurion cm².

Ikääntyneet potilaat

ChondroCelectin käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Pediatriiset potilaat

Tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi ChondroCelectia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Antotapa

Implantointia varten

ChondroCelect on tarkoitettu vain autologiseen ruston korjaamiseen ja se annetaan potilaille Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) -toimenpiteellä.

ChondroCelectin implantointi pitää suorittaa nivelen avaamisen aikana steriileissä oloissa ja vaatii sekä vaurion pohjan valmistelua että implantin sulkemista (biologista kalvoa). Ennen kalvon kiinnitystä ja solujen implantoitua nivelessä on saavutettava täydellinen hemostaasi. ACI-toimenpiteen aikana on tärkeää varmistaa, että implantoitujen solujen ja vaurioalueen välille saadaan aikaan hyvä, suora kosketus, sillä tällä on huomattava merkitys kudoksen optimaalisen regeneraation kannalta. ChondroCelectin kliinisissä tutkimuksissa biologisena kalvona käytettiin luukalvosuunnitelmia. Tieteellisissä julkaisuissa on osoitettu, että kaupallisesti saatavilla olevia kollageenikalvoja voidaan käyttää luukalvon vaihtoehtona ACI-toimenpiteissä. ChondroCelectia ei kuitenkaan ole arvioitu yhdessä kollageenikalvojen kanssa kliinisissä tutkimuksissa, vaikkakin kaupallisesti saatavilla olevaa kollageenikalvoa on käytetty ChondroCelectin kanssa erityiskäyttöohjelmissa. Näistä potilaista saadut turvallisuustiedot eivät viittaa erityisiin turvallisuushuoliin ja vahvistavat alhaisemman liikakasvun esiintyvyyden, kuten kollageenikalvojen ja luukalvon käyttöä vertailevasta tieteellisestä kirjallisuudesta voi päätellä.

ACI-toimenpiteen tekninen muunnelma on solujen kasvatustekniikka, jossa soluja kasvatetaan kollageenikalvoon ennen implantoitua. Tämä tekniikka edellyttää kunnollista kiinnitystä käyttämällä tikkejä kollageenikalvon reunoissa, mikä varmistaa implantoitujen solujen ja vaurioalueen välisen suoran kosketuksen. Pelkästään fibriniiliiman käyttöä tikkien sijasta ei suositella.

Implantoitua pitäisi seurata asianmukainen, noin vuoden kestävä kuntoutusjakso lääkärin suosituksen mukaan (katso osa 4.4).

Täydet tekniset tiedot tähän implantoitutekniikkaan liittyvistä toimenpiteistä esitetään ChondroCelectin käyttöoppaassa.

Lisätietoja ChondroCelectin valmistelusta ja käsittelystä on osassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys mille tahansa apuaineista kohdassa 6.1 mainituille tai naudan seerumille. ChondroCelectia ei saa käyttää pitkälle kehittyneen polven nivelrikon tapauksessa. Potilaat, joilla femoraalinen epifysiaalinen kasvulevy ei ole täysin sulkeutunut.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

ChondroCelect on autologinen valmiste, ja sitä ei missään tilanteissa saa antaa toisille henkilöille. Potilailta, jotka ovat kärsineet akuutista tai äskettäisestä luu- tai niveltulehduksesta, ei pidä hoitaa ennenkuin toipuminen on osoitettu.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikaiset polviongelmat, kuten varhainen nivelrikko, osteokondroosi (OCD), polven epävakaas, rustovammat muualla kuin reisiluun nivelnastassa, polven nivelsiteiden tai nivelkierukan vammat, sisäänpäin kääntynyt tai ulospäin kääntynyt polvi (painon epätasainen jakautuminen polvessa) tai niveltulehdus, ovat mahdollisia komplisoivia tekijöitä. ChondroCelectin avaintutkimuksessa potilaat, joilla oli näitä samanaikaisia polviongelmia, suljettiin tutkimuksesta. Mikäli mahdollista samanaikaiset polviongelmat pitäisi korjata ennen ChondroCelect-implantoitua tai viimeistään sen aikana. Avaintutkimuksessa painoindeksillä (BMI) ei ollut mitään vaikutusta tulokseen, mutta kirjallisuustiedot osoittavat, että BMI-arvo, joka on yli 30, voi vaikuttaa kielteisesti toimenpiteen onnistumiseen.

Kuntoutus

Implantoinnin jälkeen potilaan pitäisi noudattaa sopivaa kuntoutusohjelmaa ja fyysisiin toimintoihin pitäisi palata lääkärin suositusten mukaisesti. On kehitetty sopivat kuntoutusohjeet, jotka vaihtelevat

sijainnin, vamman koon ja potilaan profiilin mukaan. Liian varhainen ja voimakas aktiviteetti voi heikentää kudoksen siirtämisen onnistumista ja ChondroCelectin kliinisen hyödyn kestävyyttä. Siksi hoidettua polvea pitäisi suojella sopivan kuntoutusohjelman suositusten mukaisesti, jotta vältetään varhainen vaurio, joka voisi johtaa kudoksen siirtämisen epäonnistumiseen. ChondroCelectin käyttöoppaassa esitetään tietoja sopivasta kuntoutusohjelmasta.

Tapaukset, joissa ChondroCelectia ei voi toimittaa

Joissakin tapauksissa on mahdollista, että potilaan lähderustosisolut eivät ole viljeltävissä tai että käyttökriteerit eivät täyty biopsian huonon laadun, potilaan ominaisuuksien tai valmistusvirheen vuoksi. Siksi on mahdollista, että ChondroCelectia ei voida toimittaa. Kirurgille ilmoitetaan prosessin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ja tämän pitäisi siinä tapauksessa valita vaihtoehtoinen hoito kyseiselle potilaalle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

ACI-toimenpiteissä käytetään rutiininomaisesti fibriiniliimoja sulkemaan ulkoreunat ja parantamaan vaurioalueen peittämiseen käytetyn biologisen kalvon vedenpitävyyttä. Kudosliiman käyttöä ruston vaurioalueella ei suositella, koska se saattaa aiheuttaa merkittävästi heikomman tuloksen (katso osa 5.3). Fibriiniitivistevalmisteet eroavat toisistaan huomattavasti koostumuksensa suhteen. *In vitro* – yhteisvaikutustutkimuksia tehtiin kaupallisesti saatavilla olevalle fibriiniliimalle, joka sisältää aprotiniinia (naudasta peräisin olevaa fibriisin liukenemisen estäjää). Nämä tutkimukset ovat osoittaneet, että tämän tyyppistä fibriiniitivistettä voidaan käyttää turvallisesti ChondroCelectin kanssa. Muiden tyyppisten fibriiniliimojen kanssa ei suoritettu yhteisvaikutustutkimuksia. Muun tyyppisen, synteettistä fibrinolyyysin estäjää (traneksaamihappoa) sisältävän, fibriiniliiman samanaikainen käyttö kliinisessä avaintutkimuksessa ei kuitenkaan paljastanut mitään turvallisuussignaalia.

Kipulääkevalmisteita pitäisi käyttää hoitavan kirurgin suositusten mukaisesti.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja raskauksien osalta on vain rajoitetusti.

Konventionaalisia lisääntymis- ja kehitystutkimuksia ei pidetä asiaan kuuluvina, kun otetaan huomioon autologisen soluhoitovalmisteen luonne ja käyttötarkoitus.

Koska ChondroCelectia käytetään polven rustovaurion korjaamiseen ja se implantoidaan ACI-toimenpiteellä käyttämällä avointa polven kirurgiaa, sitä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja ChondroCelectin käytöstä rintaruokinnan aikana. ChondroCelectin paikalliseen käyttöön perustuen imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole odotettavissa. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta, ottaen huomioon hoidosta koituvat mahdolliset hyödyt äidille ja imeväiseen kohdistuvat riskit.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ChondroCelect-hoidosta koituvista mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ChondroCelect-implantointiin liittyvän toimenpiteen kirurgisen luonteen vuoksi se vaikuttaa merkittävästi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. ChondroCelect-hoitoa seuraavan kuntoutuksen aikana potilaiden pitäisi kysyä neuvoja hoitavalta lääkäriltä ja noudattaa niitä tarkasti. Kuntoutusaikana auton ajaminen ja koneiden käyttö voi olla rajoitettua.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kohdeväestön satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa 51:tä potilasta hoidettiin ChondroCelectillä. Näissä potilaissa käytettiin implantin suojaamiseen luukalvosiirrästä. Haittavaikutuksia ilmeni 78,4 prosentilla potilaista toimenpiteen jälkeisen 36 kuukauden seurantajakson aikana.

ChondroCelectiin liittyvät:

- nivelsärky
- ruston liikakasvu
- nivelten ritinä
- nivelturvotus
- hoidon epäonnistuminen
- delaminaatio.

Lueteltuna ovat useimmiten ilmenneet haittavaikutukset, joista hoidon epäonnistuminen ja delaminaatio olivat kaikkein vakavimmat.

Polven leikkaustoimenpiteeseen liittyvät:

- (leikkauksen jälkeinen) nivelturvotus
- nivelsärky
- kuume
- arpikudoksen lisääntynyt muodostuminen (artrofibroosi)
- polven pienentynyt liikerlaajuus.

Useimmat haittavaikutuksista olivat odotettuja liittyen polven avoimeen kirurgiseen toimenpiteeseen.. Nämä olivat yleensä lieviä ja katosivat toimenpiteen jälkeisinä viikkoina.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutukset luetaan elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet: erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset ilmoitetaan kussakin esiintymistiheysluokituksessa vakavuusasteen mukaan, alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000 - < 1/100$
Verisuonisto		Syvä laskimotukos, verenpurkaus, pinnallinen laskimotulehdus	Rasvaembolia, laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Apnea	Keuhkoembolia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Tehoton hoitotulos, kävelyn häiriö, huono parantuminen, implanttikohdan yliherkkyys, perifeerinen turvotus, kuume	Atrofia, epämukavuuden tunne, granuloomia sisältävä leesio
Vammat, myrkytykset		Siirräntäisen	

Elinluokka	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100 – <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000 – <1/100
ja komplikaatiot		komplikaatiot, siirännäisen delaminaatio, rustovauriot, nivelen vammat, toimenpidepaikan reaktiot	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, ruston liikakasvu, nivelten ritinä, nivelturvotus	Epänormaali sidekudoksen muodostuminen, (artrofibroosi) nivelen liikelaaajuuden pieneneminen, nesteen kertyminen niveleen, nivelen lukkiutuminen, niveltulehdus, nivelsairaus, luukysta, luun turvotus, limapussin tulehdus, ruston sairaus, eksostoosi, verta nivelnesteessä, nivelen epävakaus, nivelen jäykkyys, nivelensisäinen irtokappale, liikkuvuuden väheneminen, lihaksen surkastuminen, nivelrikko, synoviaalikysta, nivelkalvon tulehdus, jänteen toimintahäiriö, jännetulehdus	Ruston pehmentymä (kondromalasia), gonarthrosis
Keskushermoston toimintahäiriöt		Autonominen neuropatia, monimuotoinen alueellinen kipuoireyhtymä, kipu raajassa, perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, Trendelenburgin oire	Lisääntynyt aistiherkkyys, migreeni, valonarkuus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
Tutkimukset		Nivelen tähyttäminen	
Iho ja ihonalainen kudos		Haavatulehdus, ruusu, ihon punoitus, hypertrofinen arpi, leikkaushaavan komplikaatiot, kutina,	Kutiava arpi

Elinluokka	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100 – <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000 – <1/100
		kipeä arpi, haavan aukeaminen, haavan erityys	
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali sidekudoksen muodostuminen

Erityiskäyttöohjelman potilailla havaittiin useammin epänormaalia sidekudoksen muodostumista ja harvemmin nivelen liikealueen pienentymistä niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli polvilumpion vamma (8,2 % ja 13,1 %), kuin potilailla, joilla oli muu vamma (0,6 % ja 2,6 %).

Ruston liikakasvu

Enemmistöllä erityiskäyttöohjelman 370 potilaasta käytettiin vamman sulkemiseen kollageenikalvoa luukalvosiierrännäisen sijasta. Nykyisen kirjallisuuden mukaan ruston liikakasvua voidaan vähentää käyttämällä vauriokohdan sulkemiseen kollageenikalvoa luukalvosiierrännäisen sijasta (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Kun kollageenikalvoa käytettiin vauriokohdan sulkemiseen ChondroCelectin käytön jälkeen, ruston liikakasvun esiintymisen raportoitiin olevan 1,8 % verrattuna 25 prosenttiin satunnaistetussa kontrollikokeessa.

Eläinmalleissa on havaittu nivelkalvon tulehdusta ja rustonalaisten luun vaurioitumista, joista molemmat ovat ChondroCelectin käyttöön liittyviä riskejä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkkeet tuki- ja liikuntaelinten sairauksien hoitoon, ATC-koodi: M09AX02

ChondroCelectille ei ole suoritettu konventionaalisia farmakodynaamisia tutkimuksia.

Kliininen teho

ChondroCelectin tehoa tutkittiin faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa TIG/ACT/01/2000) sekä kahtena ensimmäisenä vuotena sen 4-vuotisesta jatkofaasista (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelectia verrattiin mikromurtumamenetelmään polven reisiluun nivelnastan yksittäisten oireisten rustovaurioiden korjauksessa. 51:tä potilasta hoidettiin ChondroCelectilla ja 61 potilasta mikromurtumamenetelmällä. Potilaat, joiden ikä oli 18 - 50 vuotta ja joilla oli yksittäinen oireinen rustovaurio pinta-alaltaan 1 - 5 cm² reisiluun nivelnastassa, täyttivät vaadittavat kriteerit. Potilaat olivat joko ensikertalaisia tai heille oli tehty aiemmin tähyystykseen perustuva tai muu kirurginen korjaus. Potilaat, joilla oli polvilumpioon ja reisiluuhun liittyvä

rustovamma tai OCD, joiden vaurion syvyys oli > 0,5 cm, joilla oli aikaisempi nivelkierukkasiirrännäinen, tai joille oli tehty mosaiikkiplastialeikkaus tai mikromurtumatoimenpide viimeisten 12 kuukauden aikana, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaiden täytyi sitoutua osallistumaan tiukkaan kuntoutusohjelmaan ja seurantaohjelmaan.

Keskimääräinen aika polvivamman alkamisesta oli ChondroCelect-ryhmässä hieman pitempi kuin mikromurtumaryhmässä (2,0 vuotta ja 1,6 vuotta). ChondroCelect-ryhmässä useammalle potilaalle oli tehty aikaisempi polvikirurginen toimenpide kuin mikromurtumaryhmässä (88 % ja 77 %). ChondroCelect-ryhmässä 77 prosentilla potilaista oli mediaalisen nivelnastan ja 23 % lateraalisen nivelnastan vaurio.

Korjausbiopsian histologinen tutkimus 12 kuukauden kuluttua osoitti parempaa korjautumista ChondroCelect-ryhmässä kuin mikromurtumaryhmässä. Kliinisen tuloksen mittauksessa esiintyi jatkuvaa paranemista 36 kuukauteen asti, ja KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) osoitti vertailukelpoisia tuloksia molemmissa hoitoryhmissä. Arvioitu hyöty oli suurempi ChondroCelect -ryhmässä, mutta tuloksilla ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä. Tässä vaiheessa arvioitiin 41 potilasta ChondroCelect-ryhmässä ja 49 mikromurtumaryhmässä. Potilaat, joiden oireiden alkamisesta oli alle 3 vuotta (n = 27 ChondroCelect-ryhmässä ja n = 32 mikromurtumaryhmässä) hyötyivät eniten ChondroCelectista. Potilailla, joiden oireiden alkamisesta oli pitempi aika, kahden ryhmän välillä ei ollut havaittavia eroja. Hoidetun vamman uudelleen hoito siirrännäisen jakautumisen tai luukalvon löystymisen vuoksi tapahtui kahdella 51 potilaasta 36 kuukauden kuluessa ChondroCelect-implantoinnista, kun taas seitsemällä mikromurtumilla hoidetuista 61 potilaasta oli yleisesti riittämätön ruston parantuminen.

Viiden vuoden seurantajakson aikana ChondroCelect-ryhmässä seurattiin 37 potilaan ja mikromurtumaryhmässä 40 potilaan tilaa.” Yleisesti ottaen kliinisesti relevantti etu ChondroCelect-implantoinnista, joka havaittiin perustutkimuksessa 36 kuukauden jälkeen, säilyi jopa 60 kuukautta hoidon jälkeen. Merkittävää tilastollista eroa ei pystytty havaitsemaan ChondroCelect-ryhmän ja mikromurtumaryhmän välillä tässä vaiheessa. Alaryhmässä potilailla, joilla oireiden alkamisesta oli vähemmän aikaa (< 3 vuotta) ChondroCelectin edut mikromurtumaryhmään verrattuna olivat merkittävästi paremmat vahvistaen tulokset 36 kuukautta hoidon jälkeen. Potilailla, joiden oireiden alkamisesta oli pidempi aika, molemmat hoidot toimivat yhtä hyvin. Seitsemän ChondroCelectillä hoidettua potilasta tarvitsi vamman uudelleen hoitoa verrattuna 10 potilaaseen mikromurtumaryhmässä. Hoidon epäonnistumisen syy ChondroCelect-ryhmässä oli yleensä yhteydessä siirteen delaminaatioon.

Potilaita, joiden vamman koko on yli 5 cm², on hoidettu vain erityiskäyttöohjelmissa. Näistä potilaista saadut turvallisuustiedot eivät anna aiheutta erityiseen turvallisuushuoleen. Lisää kliinisiä tietoja potilaista, joilla on suurempikokoiset vammat, kerätään tulevaisuudessa.

Kuuttatoista alle 18-vuotiasta potilasta on hoidettu ChondroCelectilla erityiskäyttöohjelmissa. Mitään erityistä turvallisuussignaalia ei havaittu näissä potilaissa. Mikäli, hoitavan lääkärin tekemään hyötyhaittasuhteen arvioon perustuen, hoitoa harkitaan alle 18-vuotiaalla potilailla, erityistä huomiota tulee kiinnittää sen varmistamiseen, että kasvualusta on täysin suljettu .

5.2 Farmakokinetiikka

Valmiste implantoidaan paikallisesti.

ChondroCelectin luonne ja käyttötarkoitus ovat sellaiset, että konventionaaliset tutkimukset farmakokinetiikasta, imeytymisestä, jakaumasta, aineenvaihdosta ja poistumisesta eivät sovellu siihen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tutkimukset viljeltyjen rustosolujen implantoinnista vuohilla ja hiirillä eivät paljastaneet erityistä riskiä ihmisille.

Vuohilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin 10 viikon kuluttua leikkauksesta, enemmistöllä elämistä, kontrollieläimet mukaan lukien, lieviä merkkejä nivelkalvon tulehduksesta. Tulehdus parani ajan

myötä ja parametrit palautuivat perustasoille. Vain erittäin lieviä ja paikallisia merkkejä tulehduksesta havaittiin muutamassa eläimessä. Vaikka näiden reaktioiden uskotaan liittyvän lähinnä kirurgiseen toimenpiteeseen, viljeltyjen rustosolujen potentiaalista osuutta ei voida täysin sulkea pois. Lampailta tehdyssä kokeessa enemmistöllä eläimistä havaittiin siirrettyjen solujen tunkeutumista ruston alaiseen luuhun. Kahdessa tapauksessa havaittiin täydellinen tunkeutuminen luuytimeen. Tämä havainto voi liittyä siihen, että näissä malleissa ei voida mallintaa leikkauksenjälkeistä asteittain kasvavaa kuormitusta, eikä näitä tuloksia siksi voida soveltaa sellaisenaan ihmisiin.

ACI (autologous chondrocyte implantation) -toimenpidettä vastaava tekninen menetelmä on solujen kasvatusten menetelmä, jossa soluja kasvatetaan kollageenikalvoon ennen implantointia. Prekliinisessä ortotooppisessa vuohilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni, että tällä menetelmällä saavutetaan Brittbergen-teknikkaa vastaavia tuloksia sillä edellytyksellä, että kunnollinen kiinnitys varmistetaan käyttämällä tikkejä kollageenikalvon reunoissa. Fibriiniliiman käyttö tikkien sijasta implantin kiinnittämiseen vaurioalueelle tuotti kokonaisvaltaisesti heikon tuloksen ja osoitti implantoitavien solujen ja vaurioalueen välisen suoran kosketuksen tarpeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (joka sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

48 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytyslämpötila 15–25 °C.

Älä jäähdytä tai jäädytä.

Pidä valmistepullot ulomman muovisen kierrekorkkipakkauksen kartioputken sisällä, jotta ne ovat suojassa valolta ja bakteeri- tai sienitartunnalta.

Älä säteilytä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

ChondroCelect toimitetaan yksittäisinä hoitoannoksina 1–3:ssa tyyppin I lasipullossa, joiden tilavuus on 1 ml. Jokainen pullo sisältää 0,4 ml autologisten rustosolujen suspensiota ja on suljettu klorobutyyliekorkilla ja alumiinisulkimella.

Putket on pakattu steriiliin kartioputkeen, jossa on muovinen kierrekorkki.

Kartioputki on pakattu muoviseen kierrekorkkiastiaan yhdessä kirurgisten materiaalien (yksi steriili 1 ml:n ruisku, yksi 18 G:n suonensisäinen katetri ja kaksi palaa Vicryl 6.0 -ommel) ja lämpömonitorointilaitteen kanssa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ChondroCelect on tarkoitettu yksinomaan autologiseen käyttöön. Ennen implantointia on tarkistettava, että potilaan nimi vastaa potilaan nimeä/luovuttajatunnusta toimitusasiakirjoissa sekä valmistepullossa..

Ennen antamista ChondroCelect pitää sekoittaa uudelleen taputtamalla varovasti pulloa.

ChondroCelectia ei saa steriloida. Jos ChondroCelect-pullo vahingoittuu tai sen steriiliys vaarantuu, valmistetta ei saa käyttää ja se on palautettava TiGenixille.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/563/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22 elokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että lääkevalmistetta toimitetaan vain sellaisille terveydenhoitoalan laitoksille, jotka täyttävät riskinhallintasuunnitelmassa kuvatut kriteerit.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Lääketurvajärjestelmä**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen.

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava ennen valmisteen jakamista kullekin terveydenhoitoalan laitokselle, että kaikki kirurgit ja muut hoitoalan ammattilaiset, jotka osallistuvat ChondroCelectin tai sen ainesosien käsittelyyn ja annostelemiseen, saavat riskinhallintasuunnitelmassa kuvatun koulutusohjelman mukaisen koulutuksen.

Terveydenhoitoalan ammattilaisille suunnattu koulutusohjelma koostuu seuraavista osa-alueista:

- koulutusmateriaali kirurgeille
- koulutusmateriaali muille terveydenhoitoalan ammattilaisille
- tiedote sekä suostumus, jonka potilaat allekirjoittavat ennen ChondroCelect-hoidon aloittamista.

Seuraavien avainviestien ja osatekijöiden on kuuluttava kirurgeille suunnattuun koulutusmateriaaliin:

- valmisteyhteenvedo
- koepalan ottomenettely
- välittömästi ennen ensimmäistä leikkaustoimenpidettä leikkaussalissa täytettävä kirurginen tarkistuslista jonka avulla vahvistetaan potilaan oikea henkilöllisyys, oikea valmiste, oikea implantaatiopuoli sekä toimenpiteessä käytettävät biologinen membraani ja fibrinikudosliima
- implantaatiomenettely polvi-/nivellarotomissa
- Seurantapöytäkirja.

Seuraavien avainviestien ja osatekijöiden on kuuluttava muille terveydenhoitoalan ammattilaisille suunnattuun koulutusmateriaaliin:

- valmisteyhteenvedo
- luovuttajien seulonta potilaskyselykaavakkeen sekä hepatiitti C:tä, hepatiitti B:tä, HIV:tä ja syfilistä koskevien testien avulla
- kudoksetien käsittely
- ChondroCelectin käsittely ja sen valmistaminen implantaatiota varten
- potilaiden seuranta-aikataulu
- suositeltava fysioterapia.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole erillistä myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Valkoinen kierrekorkkiastia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ChondroCelect 10 000 solua/mikrolitra suspensio implantointia varten.

Autologisia elinkelpoisia *ex vivo* -viljeltyjä rustosoluja, jotka sisältävät tiettyjä merkkiproteiineja.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pullo sisältää 4 miljoonaa autologista rustosolua 0,4 ml:n annoksena, joka vastaa pitoisuutta 10 000 solua/mikrolitra.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio implantointia varten.

1 kartiopullo, jossa 1, 2 tai 3 injektio-pulloa (x 0,4 ml)

Pullot toimitetaan yhdessä kirurgisten materiaalien (yksi steriili 1 ml:n ruisku, yksi 18 G:n katetri ja kaksi palaa Vicryl 6.0 -omelta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Implantointia varten.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Viimeinen käyttöpäivämäärä {PP.MM.VVVV} klo {tunnit} CET

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytyslämpötila 15–25 °C.

Älä jäähtyä tai jäädytä.

Pidä valmistepullot ulomman muovisen ruuvikorkkipakkauksen sisällä, jotta ne ovat suojassa valolta ja bakteeri- tai sienitartunnalta.

Älä altista radioaktiiviselle säteilylle (röntgensäteille).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

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

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

info@tigenix.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/563/001

13. ERÄNUMERO , LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä {eränumero}

Potilasnumero (p.nro) {potilasnumero}

Potilaan alkukirjaimet (p. alkukirjaimet) {potilaan alkukirjaimet}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartioputki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ChondroCelect 10 000 solua/mikrolitra suspensio implantointia varten.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {PP.MM.VVVV} klo {tunnit} CET

4. ERÄNUMERO , LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä {eränumero}

P.nro {potilasnumero}

Potilaan alkukirjaimet {potilaan alkukirjaimet}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1, 2 tai 3 injektiopulloa x 0,4 ml

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ChondroCelect

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {PP.MM.VVVV} klo {tunnit} CET

4. ERÄNUMERO , LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä {eränumero}

P.nro {potilasnumero}

Potilaan alkukirjaimet {potilaan alkukirjaimet}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,4ml

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ChondroCelect 10 000 solua/mikrolitra suspensio implantointia varten

Autologisia elinkelpoisia *ex vivo* -viljeltyjä rustosoluja, jotka ilmentävät tiettyjä merkkiproteiineja

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ChondroCelect on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ChondroCelect:ää
3. Miten ChondroCelect:ää käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ChondroCelect:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ChondroCelect on ja mihin sitä käytetään

ChondroCelect koostuu autologisista viljellyistä rustosoluista. Valmiste on tehty pienestä näytteestä (biopsiasta), joka on otettu kohdehenkilön polvesta.

- **Autologinen** tarkoittaa, että ChondroCelectin valmistamiseen käytetään kohdehenkilön omia soluja.
- **Rusto** on kaikissa nivelissä olevaa kudosta. Se suojaa luiden päitä ja mahdollistaa nivelten häiriöttömän toiminnan.

ChondroCelectia käytetään yksittäisten polven reisiluun nivelnastan oireisten rustovaurioiden korjaamiseen aikuisilla. Vaurio voi olla akuutin trauman, kuten kaatumisen, aiheuttama. Sen on voinut myös aiheuttaa ylipainosta tai pitkäaikaisesta epämuodostuneen polven aiheuttamasta väärästä kuormittamisesta koituva toistuva trauma.

- **Reisiluun nivelnasta** on reisiluun pää, joka muodostaa osan polvesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ChondroCelect:ää

Älä käytä ChondroCelect:ää

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6), tai nautan seerumille
- jos kärsit pitkälle kehittyneestä polven nivelrikosta (nivelen rappeumasta).
- jos polvesi kasvulevy ei ole täysin sulkeutunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen kanssa ennen kuin käytät ChondroCelect:ää.

- Jos olet kärsinyt akuutista tai äskettäisestä luu- tai niveltulehduksesta, sinua ei tule hoitaa ennen kuin toipuminen on osoitettu.
- ChondroCelectin käyttöä ei yleisesti ottaen suositella ylipainoisille (painoindeksi yli 30) potilaille, sillä se saattaa vaarantaa hoitotulokset. Lääkäriltä saat lisätietoa.

- ChondroCelectia ei suositella rustovammojen korjaamiseen muissa paikoissa kuin reisiluun nivelnastassa.
- ChondroCelect pitää implantoida (laittaa) muuten terveeseen polveen. Tämä tarkoittaa, että muut polviongelmat kuten nivelsiteiden tai nivelkierukan vammat pitää korjata ennen ChondroCelect-implantointia tai sen aikana.
- Fyysiseen aktiviteettiin pitäisi palata fysioterapeutin suositteleman kuntoutusohjelman mukaisesti. Liian varhainen ja voimakas aktiviteetti voi heikentää implantin onnistumista ja ChondroCelectin kliinisen hyödyn kestävyyttä.

Muut tapaukset, joissa ChondroCelectia ei voi toimittaa

Vaikka kirurgi olisi jo ottanut valmisteen tuottamiseen tarvittavan pienen näytteen (biopsian), on mahdollista, että sinua ei voida hoitaa ChondroCelectilla. Näin on, jos biopsian laatu ei ole riittävä ChondroCelectin valmistukseen, tai, joissakin tapauksissa, soluja ei voi kasvattaa laboratorioissa tai kasvatetut solut eivät täytä kaikkia laatuvaatimuksia. Lääkärillesi ilmoitetaan asiasta ja hän voi joutua valitsemaan vaihtoehtoisen hoidon.

Lapset ja nuoret

ChondroCelectia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja ChondroCelect

Kerro lääkärillesi tai fysioterapeutillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

ChondroCelectin käytön turvallisuutta muiden lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu.

Kysy lääkäriltäsi, mitä kipulääkettä voit turvallisesti käyttää.

Raskaus ja imetys

ChondroCelectin käytön turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole osoitettu.

ChondroCelectia ei suositella raskaana oleville tai imettäville naisille.

Ilmoita lääkäriille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kirurgisella toimenpiteellä on merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Auton ajaminen ja koneiden käyttö voi olla rajoitettua kuntoutumisjakson aikana, ja lääkärin, kirurgin tai fysioterapeutin ohjeita pitää noudattaa tarkasti tänä aikana.

3. Miten ChondroCelect:ää käytetään

ChondroCelectin saa määrätä ja implantoida vain ortopedinen kirurgi sairaalassa.

Hoito ChondroCelectilla: kaksivaiheinen toimenpide

1. käynti: rustovian ja biopsian arviointi

Ensimmäisen käynnin aikana kirurgi arvioi rustovian nivelen tähytyksellä. Nivelen tähytys tehdään erittäin pienten, ihoon tehtävien, leikkausten läpi käyttämällä kapeaa teleskooppia (tähytintä) polven sisään katsomiseen. Jos kirurgi päättää, että ChondroCelect-hoito sopii sinulle, hän ottaa pienen näytteen (biopsian) polven rustosoluista. Tätä rustonäytettä käytetään ChondroCelectin valmistamiseen.

ChondroCelectin valmistamiseen käytettävien solujen valitseminen ja viljely kestää vähintään neljä viikkoa.

2. käynti: ChondroCelect-implantointi

Polven avoimen kirurgisen toimenpiteen aikana rustosolut implantoidaan rustovaurioalueeseen. Toimenpiteestä käytetään nimitystä ”ACI” (autologous chondrocyte implantation). Tarkoituksena on ajan mittaan korjata ruston vaurio kohta terveellä ja toimintakykyisellä rustolla. Rustosolujen pitämiseksi paikallaan vamman päälle ommellaan biologinen kalvo.

Kuntoutus

Kirurgisen toimenpiteen jälkeen on noudatettava kuntoutusohjelmaa noin vuoden ajan, jotta polvi paranee hyvin. Lääkäri tai fysioterapeutti antaa lisätietoja kuntoutuksesta.

On erittäin tärkeää noudattaa huolellisesti lääkärin ja/tai fysioterapeutin ohjeita. Jos kuntoutusohjelmaa ei noudateta, hoidon epäonnistumisen riski kasvaa.

Polven taivuttamisen ja kuormittamisen suhteen pitäisi olla erittäin varovainen. Kuntoutusjakson aikana kuormitustaso kasvaa asteittain potilaan painon ja rustovamman koon mukaan. Polven suojaamiseksi on käytettävä ortopedista tukea.

Kysy lääkäriltä tai fysioterapeutilta, jos sinulla on lisäkysymyksiä ChondroCelect-hoidon suhteen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat ChondroCelect-implantoinnin haittavaikutukset liittyvät polven avoimeen kirurgiseen toimenpiteeseen. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja katoavat toimenpiteen jälkeisinä viikkoina.

Voit tunnistaa useimmat niveleen liittyvät haittavaikutukset, jos sinulla on oireita kuten napsahdusta, narinaa, lukkiutumista, turvotusta, taivutusrajoituksia ja jäykkyyttä polvessa. Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat jotain näistä oireista.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat: nivelsärky, rustosolujen liikakasvu, nivelten ritinä tai napsahduksen tunne polvea taivutettaessa sekä nivelturvotus.

Yleisiä haittavaikutuksia (1–10 käyttäjällä 100:sta) ovat polven liikkeen rajoitukset (epänormaali sidekudoksen muodostus, pienentynyt nivelen liikelaajuus, pienentynyt liikkuvuus), liikaa nestettä nivelessä, nivelen lukkiutuminen, niveltulehdus (niveltulehdus, limapussin tulehdus, nivelkalvon tulehdus), nesteeseen täyttämä ontelo polvessa (luukysta, nivelkysta), luun turvotus, rustosairaus, hyvänlaatuinen luukasvain (luun liikakasvu pinnasta), verta nivelnesteessä, nivelen epävakaas, nivelen jäykkyys, nivelensisäinen irtokappale, lihaksen surkastuminen, Trendelenburgin oire, nivelrikko, jänteen toimintahäiriö, jännetulehdus, heikko parantuminen, hoidon epäonnistuminen, kävelyn häiriö, siirtokohdan yliherkkyys, perifeerinen turvotus, kuume, haavakohdan komplikaatio, haavainfektio (mukaan lukien ruusu), punoitus, arven liikakasvu, kutina, arven kipu, haavan aukeaminen, haavan eritys, siirrännäisen tai kalvon löystyminen tai siirrännäisen jakautuminen, vaurio (rustovaurio, nivelvaurio), syvä laskimotukos, suuri mustelma, laskimotulehdus, pahoinvointi, kipu tai hermostohäiriö (kipu raajassa, perifeerinen neuropatia, monimuotoinen alueellinen kipuoireyhtymä, autonominen neuropatia), pyörtäminen, apnea, nivelen tähyttäminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (1–10 käyttäjällä 1 000:sta) ovat ahdistus, ihon, näköaistin yliherkkyys, migreeni, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, rasvaembolia, laskimotukos ja -tulehdus, keuhkoveritulppa, kutiseva arpi, kipua polven etuosassa (ruston pehmentymä), polvikudoksen murtuminen (polvinivelen tulehdus, surkastuminen), epämukavuuden tunne, krooninen tulehdus (granulooma).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ChondroCelect:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa ”EXP”-merkinnän jälkeen ilmoitetun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytyslämpötila 15–25 °C.

Älä jäähdytä tai jäädytä.

Pidä valmistepullo(t) muovisen kierrekorkkipakkauksen kartiotputken sisällä, jotta ne ovat suojassa valolta ja bakteeri- tai sienitartunnalta.

Älä säteilytä.

Koska tätä valmistetta käytetään polven kirurgisen toimenpiteen aikana, sairaalan henkilökunta on vastuussa valmisteen oikeasta säilytyksestä sekä ennen käyttöä että käytön aikana, samoin kuin sen oikeasta hävittämisestä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ChondroCelect sisältää

- ChondroCelectin vaikuttava aine koostuu autologisten ihmisen rustosolujen hoitoannoksista pulloissa, jotka sisältävät 4 miljoonaa solua 0,4 ml:ssa, mikä vastaa pitoisuutta 10 000 solua/mikrolitra.
- Toinen aine on steriili, puskuroitu Dulbecco’s Modified Eagles Medium (DMEM), neste, joka sisältää aminohappoja, vitamiineja, suoloja ja hiilihydraatteja, solujen säilyttämiseksi pullossa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ChondroCelect on solususpensio (neste) implantointia varten. Solut pidetään elossa pienessä, steriilissä pullossa. Valmiste on pakattu useisiin pakkausmateriaalikerroksiin, jotka takaavat steriilisuuden ja tasaisen lämpötilan 48 tunniksi huonelämpötilassa säilytettynä.

Kukin pakkaus sisältää yksittäisen hoitoannoksen, joka koostuu 1 - 3 pullosta sen mukaan, kuinka paljon soluja tarvitaan tietyn kokoisen vamman hoitoon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgia

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Valmistaja:

PharmaCell Cell Manufacturing Facility, Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Hollanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE IV

Myyntiluvan uusimisen ehdot

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Myyntiluvan uusimisen ehdot

Alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatujen tietojen perusteella Euroopan lääkevalmistekomitea (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) pitää ChondroCelectin riski-hyöty-suhdetta edelleen positiivisena, mutta katsoo, että lääkkeen turvallisuusprofiilia on seurattava tarkasti seuraavista syistä:

Tällä hetkellä lääkkeelle on altistunut 907 potilasta, mukaan lukien potilaat, joita on hoidettu ChondroCelectillä sen myyntiluvan saamista tukevissa kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan saamisen jälkeiset kokemukset suhteessa potilasmäärään, ts. 444 potilaaseen, sekä seurantavaiheen kesto ovat kuitenkin melko rajalliset, eivätkä ne puolla kestoaltaan rajaamattoman myyntiluvan myöntämistä.

CHMP päätti, että myyntiluvan haltijan tulee jatkossakin tehdä vuosittainen riskienhallintasuunnitelma.

Näinollen, vuosittaisen riskienhallintasuunnitelman esittämistä vaativan ChondroCelectin turvallisuusprofiilin perusteella, CHMP esitti yhteenvetona, että myyntiluvan haltijan tulee tehdä yksi myyntiluvan uusimisen lisähakemus 5 vuoden aikana.