

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

ChondroCelect 10 000 stanica/mikrolitar suspenzija implantata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Karakterizirane vijabilne autologne stanice hrskavice razvijene *ex vivo* koje eksprimiraju specifične markerske proteine.

2.2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka bočica lijeka sadrži 4 milijuna autolognih stanica hrskavice ljudskog podrijetla u 0,4 ml stanične suspenzije što odgovara koncentraciji od 10 000 stanica po mikrolitru.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija implantata

Prije resuspenzije stanice se nalaze na dnu spremnika i tvore bjelkasti sloj, a pomoćna tvar je prozirna bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Popravlak pojedinačnog simptomatičnog oštećenja hrskavice femoralnog kondila koljena (stupnja III ili IV prema Međunarodnoj organizaciji za popravlak hrskavice (eng. International Cartilage Repair Society) [ICRS]) kod odraslih osoba. Mogu se pojaviti popratne asimptomatične lezije hrskavice (stupnja I ili II prema ICRS). Dokaz djelotvornosti temelji se na randomiziranom kontroliranom ispitivanju kojim je ispitivana djelotvornost lijeka ChondroCelect u bolesnika s lezijama veličine između 1-5cm².

4.2 Doziranje i način primjene

ChondroCelect mora primjenjivati primjereno kvalificirani kirurg, a primjena je ograničena na bolničku primjenu. Lijek ChondroCelect namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i treba se primjenjivati u kombinaciji s debridmanom (kirurškim odstranjivanjem mrtvog tkiva), fizičkim zatvaranjem lezije (postavljenjem biološke, po mogućnosti kolagenske membrane) i rehabilitacijom.

Doziranje

Količina stanica koju treba primijeniti ovisi o veličini (površina u cm²) oštećene hrskavice. Svaki proizvod sadrži pojedinačnu dozu za liječenje s dovoljnim brojem stanica za liječenje prethodno određene veličine lezije koja je izmjerena prilikom biopsije. Preporučena doza lijeka ChondroCelect je 0,8 do 1 milijuna stanica po cm², što odgovara količini od 80 do 100 mikrolitara lijeka po cm² oštećenja.

Starije osobe

Primjena lijeka ChondroCelect nije ispitana u ovoj dobnoj skupini.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kod djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) još nije ustanovljena.

ChondroCelect se stoga ne preporučuje kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene Za implantaciju.

ChondroCelect je namijenjen isključivo za autologno liječenje hrskavice i primjenjuje se u bolesnika postupkom implantacije autoloških hondrocita (eng. Autologous Chondrocyte Implantation, ACI).

Implantacija lijeka ChondroCelect treba se obaviti tijekom artrotomije u sterilnim uvjetima, a za zaštitu implantata potrebna je priprema ležišta na dnu hrskavičnog defekta i zatvaranje lezije (biološkom membranom). Prije učvršćenja membrane i implantacije stanica treba se postići potpuna hemostaza zgloba. Tijekom ACI postupka, važno je osigurati dobar, izravni kontakt implantiranih stanica s ležištem budući da je takav kontakt od presudnog značaja za optimalnu regeneraciju tkiva. Tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s lijekom ChondroCelect kao biološka membrana koristio se periostalni režanj. Znanstvene su publikacije pokazale da se komercijalno dostupne kolagenske membrane mogu koristiti kao alternativa za pokosnicu u ACI postupcima. Međutim, iako lijek ChondroCelect, tijekom kliničkih ispitivanja, nije ocijenjen u kombinaciji s kolagenskim membranama, ipak su se komercijalno dostupne kolagenske membrane koristile kod bolesnika liječenih lijekom ChondroCelect tijekom milosrdne uporabe. Sigurnosni podaci dobiveni kod tih bolesnika ne ukazuju na poseban sigurnosni problem i potvrđuju manju incidenciju hipertrofije kao što je to i navedeno u znanstvenoj literaturi u upotrebi kolagenskih membrana u odnosu na pokosnicu.

Tehnička varijanta ACI postupka je metoda nacjepljivanja stanica, pri čemu se stanice nacjepljuju na kolagensku membranu prije implantacije. U ovoj je tehnici potrebna dobra fiksacija, korištenjem šavova na rubovima kolagenske membrane, kako bi se osigurao izravan kontakt implantiranih stanica s ležištem na dnu hrskavičnog defekta. Korištenje samo fibrinskog ljepila, umjesto šavova, u svrhu osiguranja implantata se ne preporučuje.

Nakon implantacije treba slijediti odgovarajući plan rehabilitacije u trajanju od približno jedne godine prema preporuci liječnika (pogledajte dio 4.4).

Svi tehnički podaci o postupcima koji su povezani s ovom tehnikom implantacije nalaze se u priručniku za korisnike lijeka ChondroCelect.

Za informacije o pripremi i rukovanju lijekom ChondroCelect, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na goveđi serum. ChondroCelect se ne smije upotrebljavati u slučaju napredovalog osteoartrisa koljena. Bolesnici s nepotpuno zatvorenom femoralnom epifiznom pločom rasta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

ChondroCelect je autologni lijek i ni u kojem se slučaju ne smije davati drugim bolesnicima. Liječenje bolesnika s akutnom ili nedavnom infekcijom kostiju ili zglobova treba se privremeno odgoditi sve do potvrđenog ozdravljenja.

Mjere opreza pri uporabi

Česti problemi s koljenom kao što su rani osteoartritis, disekantni osteohondritis (eng. osteochondritis dissecans, OCD), nestabilnost koljena, lezije hrskavice koje se javljaju na drugim mjestima osim na femoralnom kondilu, lezije ligamenata koljena ili meniskusa, varusna ili valgusna deformacija (neuobičajeni raspored težine na koljenu) te upalna oboljenja zglobova predstavljaju potencijalne otežavajuće čimbenike. U pivotalnom ispitivanju lijeka ChondroCelect bolesnici s tim komorbiditetima koljena isključeni su iz liječenja. Kada je god to moguće, prateći problemi s koljenom trebali bi se izliječiti prije ili najkasnije prilikom implantacije lijeka ChondroCelect.

U pivotalnom ispitivanju nije se pokazao utjecaj indeksa tjelesne mase (ITM) na ishod, ali podaci iz literature pokazuju da ITM veći od 30 može nepovoljno utjecati na ishod postupka.

Rehabilitacija

Nakon implantacije bolesnik mora slijediti odgovarajući plan rehabilitacije te plan tjelesne aktivnosti prema preporuci liječnika. Odgovarajuće upute za rehabilitaciju razvijene su ovisno o položaju, veličini lezije i profilu bolesnika. Prerana i preintenzivna aktivnost može ugroziti primanje presatka i trajnost kliničke koristi lijeka ChondroCelect. Zbog toga se liječeno koljeno treba odgovarajuće zaštititi prema preporukama u odgovarajućem rasporedu rehabilitacije kako bi se izbjeglo rano oštećenje koje bi moglo dovesti do neuspjeha implantacije.

Detalji i informacije o odgovarajućem planu rehabilitacije nalaze se u priručniku za korisnike lijeka ChondroCelect.

Slučajevi u kojima se lijek ChondroCelect ne može dostaviti

U nekim određenim slučajevima postoji mogućnost da se izvorni hondrociti bolesnika ne mogu ekspanzirati ili da nisu ispunjeni kriteriji puštanja lijeka zbog loše kvalitete biopsije, karakteristika bolesnika ili pogreške u proizvodnji. Zbog toga se može dogoditi da se lijek ChondroCelect ne može isporučiti. Kirurg će o tome biti obaviješten čim to postupak dopušta i zatim će, sukladno tome, trebati odabrati drugi način liječenja dotičnog bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fibrinska ljepila rutinski se upotrebljavaju u ACI postupcima za zatvaranje vanjskih rubova i za poboljšavanje vodonepropusnosti odjeljka biološke membrane koja se koristi za prekrivanje oštećenja. Upotreba fibrinskog ljepila unutar ležišta hrskavičnog defekta se ne preporučuje budući da može rezultirati značajno lošijim ishodom (vidjeti odjeljak 5.3).

Proizvodi za zatvaranje rana od fibrina međusobno se značajno razlikuju po svojem kvantitativnom i kvalitativnom sastavu. Provedena su *in vitro* ispitivanja interakcija s komercijalno dostupnim fibrinskim ljepilom koje sadrži aprotinin (inhibitor fibrinolize goveđeg podrijetla). Ova su ispitivanja pokazala da se ta vrsta sredstva za zatvaranje na bazi fibrina može sigurno upotrebljavati u kombinaciji s lijekom ChondroCelect. Ispitivanja interakcija s drugim vrstama fibrinskih ljepila nisu provedena. Ipak, upotreba druge vrste fibrinskog ljepila sa sintetičkim inhibitorom fibrinolize (traneksamska kiselina) u pivotalnom ispitivanju nije otkrila nikakav sigurnosni signal.

Lijekovi za ublažavanje bolova trebaju se koristiti prema preporukama odgovornog kirurga.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni klinički podaci o upotrebi autolognih stanica hrskavice u trudnica. Konvencionalna istraživanja reproduktivne i razvojne toksičnosti ne smatraju se relevantnima zbog prirode i namjere kliničke upotrebe lijeka za liječenje pomoću autolognih stanica. Budući da se ChondroCelect koristi za popravak oštećenja hrskavice i implantira primjenom ACI postupka tijekom operacije na otvorenom koljenu, ne preporučuje se za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o primjeni ChondroCelecta za vrijeme dojenja. Uzimajući u obzir lokalnu prirodu ChondroCelecta, ne očekuju se nuspojave na dijete koje se doji. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje, uzimajući u obzir potencijalne koristi liječenja za ženu i potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima liječenja ChondroCelectom na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog prirode kirurškog postupka implantacija s lijekom ChondroCelect značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom razdoblja rehabilitacije koje slijedi nakon liječenja lijekom ChondroCelect bolesnici se trebaju obratiti svojim liječnicima i strogo se pridržavati njihovih savjeta.

Tijekom rehabilitacije možda će postojati ograničenja za upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U randomiziranom, kontroliranom ispitivanju ciljane populacije 51 bolesnik je liječen lijekom ChondroCelect. U tih se bolesnika za učvršćivanje implantata koristio periostalni režanj.

Tijekom postoperativnog razdoblja praćenja od 36 mjeseci nuspojave su se pojavile u 78,4% bolesnika..

Povezano s lijekom ChondroCelect:

- artralgiya
- hipertrofija hrskavice
- krepitacija zgloba
- zglobni izljev
- neuspjeh liječenja
- delaminacija

Nuspojave navedene iznad su se pojavljivale najčešće, a neuspjeh liječenja i delaminacija su najozbiljnije.

Povezano s kirurškim zahvatom na koljenu

- (postoperativno) oticanje zgloba
- artralgiya
- pireksija
- artrofibroza
- smanjen opseg pokretljivosti koljena

Većina prijavljenih nuspojava očekivani je rezultat kirurškog postupka na otvorenom koljenu.. Ove su nuspojave općenito bile blage i nestale su u tjednima nakon kirurškog zahvata.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem redoslijedu ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Krvožilni poremećaji		duboka venska tromboza, hematoma, površinski flebitis	masna embolija, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		apneja	plućna embolija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		nedjelotvoran proizvod za liječenje, poremećaj hoda, slabo zacjeljivanje, preosjetljivost mjesta implantacije, periferalni edem, pireksija	atrofija, nelagoda, granulomatozna lezija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		komplikacije s presatkom, delaminacija presatka, ozljeda hrskavice, ozljeda, ozljeda zgloba, reakcija na mjestu zahvata	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, hipertrofija hrskavice, krepitacija zgloba, oticanje zgloba	artrofibroza, smanjen opseg pokretljivosti zgloba, zglobni izljev, blokada zgloba, artritis, artropatija, cista kosti, oticanje kosti, burzitis, hondropatija, egzostoza, hemartroza, nestabilnost zgloba, krutost zgloba, slobodno tijelo u zglobu, smanjena pokretljivost, atrofija mišića, osteoartritis, sinovijalna cista, sinovitis, poremećaj tetive, tendonitis	hondromalacija, gonartroza
Poremećaji živčanog sustava		autonomna neuropatija, kompleksni regionalni bolni sindrom, bol u udovima, periferna neuropatija, sinkopa, Trendelenburgov simptom	hiperestezija, migrena, fotofobija, tranzitorna ishemijska ataka
Pretrage		artroskopija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		infekcija rane, erizipel (crveni vjetar), eritem, hipertrofični ožiljak,	svrbež ožiljka

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100
		postoperativna komplikacija rane, svrbež, bol ožiljka, dehiscencija rane, iscjedak iz rane	
Psihijatrijski poremećaji			tjeskoba
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	

Opis odabranih nuspojava

Artrofibroza

Kod bolesnika u programu milosrdne upotrebe primijećena je veća incidencija artrofibroze i smanjene pokretljivosti zglobova u podgrupi bolesnika s patelarnom lezijom (8,2% odnosno 13,1%) u usporedbi s onima s nepatelarnom lezijom (0,6% odnosno 2,6%).

Hipertrofija hrskavice

U većine od 370 bolesnika uključenih u program milosrdne upotrebe korištena je kolagenska membrana umjesto periostalnog reznja za zatvaranje oštećenja. Prena trenutačno dostupnoj literaturi incidencija hipertrofije hrskavice može se smanjiti upotrebom kolagenske membrane za prekrivanje područja lezije umjesto periostalnog reznja (Gooding *i sur.*, 2006; Niemeyer *i sur.*, 2008). Kada se kolagenska membrana koristila za zatvaranje mjesta lezije nakon primjene lijeka ChondroCelect, primijećena incidencija hipertrofije hrskavice bila je 1,8% u usporedbi s 25% u samom randomiziranom kontroliranom ispitivanju.

Sinovitis i ozljede subhondralne kosti primijećene su u životinjskim modelima te su mogući rizici kod upotrebe ChondroCelecta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za poremećaje mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX02

Uobičajena farmakodinamička ispitivanja lijeka ChondroCelect nisu provedena.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka ChondroCelect ispitivana je u fazi III, multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog ispitivanja (TIG/ACT/01/2000) i tijekom prve dvije godine četverogodišnje faze

produžetka (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect je uspoređen s postupkom mikrofrakture prilikom popravka pojedinačnih simptomatskih lezija hrskavice femoralnog kondila koljena. 51 bolesnik je liječen lijekom ChondroCelect, a 61 bolesnik je liječen primjenom mikrofrakture. Bolesnici u dobi od 18 do 50 godina koji su imali pojedinačnu simptomatsku leziju hrskavice femoralnog kondila veličine od 1 do 5 cm² ispunjavali su kriterije za uključivanje. Bolesnici prethodno nisu bili liječeni ili su prethodno bili podvrgnuti artroskopiji ili nekom drugim kirurškom postupku (postupcima) popravka. Bolesnici s patelofemoralnom lezijom hrskavice, OCD, dubinom lezije >0,5 cm, s prethodno obavljenom transplantacijom meniska, prethodnom mozaikoplastikom i prethodno obavljenom mikrofrakturom u zadnjih 12 mjeseci bili su isključeni. Bolesnici su trebali pristati na aktivno sudjelovanje u strogom postupku rehabilitacije i programu praćenja.

Medijan vremena od nastanka ozljede koljena bilo je nešto dulje kod skupine bolesnika liječenih lijekom ChondroCelect nego kod onih podvrgnutih mikrofrakturi (2 godine u odnosu na 1,6 godina). Veći broj bolesnika u skupini liječenoj lijekom ChondroCelect, u usporedbi s onima podvrgnutih mikrofrakturi već je ranije imalo operacije koljena (88% u odnosu na 77%). U skupini liječenoj lijekom ChondroCelect, 77% bolesnika imalo je oštećenje medijalnog, a 23% oštećenje lateralnog kondila.

Histološko ispitivanje materijala biopsije s mjesta liječenja nakon 12 mjeseci pokazalo je bolji strukturalni oporavak kod skupine ispitanika liječenih lijekom ChondroCelect u usporedbi sa skupinom ispitanika liječenom mikrofrakturom. Došlo je i do kontinuiranog poboljšanja tijekom 36 mjeseci u mjeri kliničkog ishoda KOOS (rezultat mjerenja ishoda nakon oštećenja koljena i osteoartritis; engl. the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) u obje liječene skupine. Procijenjena korist bila je veća u skupini liječenoj lijekom ChondroCelect, ali rezultati nisu bili statistički značajni. Do tada je ocijenjen 41 bolesnik u skupini ispitanika liječenih lijekom ChondroCelect i 49 u skupini ispitanika liječenih mikrofrakturom. Bolesnici kod kojih je proteklo manje od 3 godine od nastanka simptoma (n=27 u skupini ispitanika liječenih lijekom ChondroCelect i n=32 u skupini ispitanika podvrgnutih mikrofrakturi) imali su najveću korist od lijeka ChondroCelect. Kod skupine s duljim razdobljem od nastanka simptoma nije bilo značajne razlike između dvije skupine ispitanika. Do ponovnog zahvata na mjestu lezije zbog delaminacije presatka ili labavljenja pokosnice došlo je kod 2 od 51 bolesnika u roku od 36 mjeseci nakon implantacije lijeka ChondroCelect, u usporedbi sa 7 od 61 bolesnika podvrgnutih mikrofrakturi kod kojih općenito nije došlo od dovoljnog ili odgovarajućeg oporavka hrskavice.

Nakon 5-godišnjeg razdoblja praćenja, procijenjeno je 37 bolesnika u skupini liječenoj lijekom ChondroCelect i 40 bolesnika u skupini podvrgnutoj mikrofrakturi. Sveukupno, klinički značajna korist implantacije lijeka ChondroCelect opažena nakon 36 mjeseci u odnosu na osnovicu održana je i 60 mjeseci nakon liječenja. U tom trenutku, nisu opažene statistički značajne razlike u kliničkoj koristi između skupine liječene lijekom ChondroCelect i skupine liječene mikrofrakturom. U podskupini bolesnika s nedavnim pojavom simptoma (<3 godine) klinička korist liječenjem lijekom ChondroCelect naspram liječenja mikrofrakturom bila je značajno veća, što potvrđuje rezultate opažene 36 mjeseci nakon liječenja. U bolesnika s duljim vremenom od pojave simptoma, oba oblika liječenja imala su podjednaku učinkovitost. U sedam bolesnika liječenih lijekom ChondroCelect bio je neophodan ponovni zahvat, u usporedbi s 10 bolesnika u skupini liječenoj mikrofrakturom. Neuspjeh liječenja u skupini liječenoj lijekom ChondroCelect bio je uglavnom povezan s delaminacijom presatka.

Bolesnici s lezijama većim od 5 cm² liječeni su samo u programu milosrdne upotrebe. Sigurnosni podaci dobiveni na tim bolesnicima ne ukazuju na osobitu opasnost za sigurnost. U budućnosti je predviđeno i daljnje prikupljanje kliničkih podataka za bolesnike s većim lezijama.

Šesnaest bolesnika mlađih od 18 godina liječeno je lijekom ChondroCelect u programu milosrdne upotrebe. Nije otkriveno nikakvo posebno sigurnosno upozorenje kod tih bolesnika. Ako se temeljem procjene odgovornog kirurga o koristi/riziku razmišlja o liječenju bolesnika mlađih od 18 godina, posebnu pozornost treba posvetiti provjeri je li ploča rasta u potpunosti formirana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lijek se implantira lokalno.

Priroda i namijenjena klinička primjena lijeka ChondroCelect takve su da uobičajena ispitivanja o farmakokinetici, apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju iz organizma nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci na temelju implantacije ekspanziranih stanica hrskavice kod koza i miševa ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

U ispitivanju na kozama primijećeni su blagi znakovi sinovitisa kod većine životinja uključujući i kontrole 10 tjedana nakon kirurškog zahvata. Upala je vremenom riješena i parametri su vraćeni na razinu početnih vrijednosti s nekim izrazito blagim znakovima sinovitisa koji su i dalje bili vidljivi kod nekoliko životinja. Iako se smatra da su te reakcije uglavnom povezane s kirurškim postupkom, ipak se ne može u potpunosti isključiti utjecaj ekspanziranih hondrocita.

U ispitivanju na ovcama, kod većine životinja došlo je do penetriranja transplantiranih stanica u suphondralnu kost; u dva od tih slučajeva primijećena je potpuna penetracija koštane srži. Ova opažanja mogu biti povezana s nemogućnošću postupnog opterećenja u uvjetima nesavladavanja vlastite težine tijekom postoperativnog opterećenja kod ovih modela te se stoga ne mogu u potpunosti, kao takvi, ekstrapolirati na situaciju kod ljudi.

Tehnička varijanta ACI postupka je metoda naciepljivanja stanica, gdje se stanice naciepljuju na kolagensku membranu prije implantacije. U pretkliničkom ispitivanju u ortotopskom modelu kože, činilo se da ova tehnika daje rezultate slične kao i Brittberg tehnika, pod uvjetom da je uspostavljena dobra fiksacija korištenjem šavova na rubovima kolagenske membrane. Korištenje fibrinskog ljepila u ležištu na dnu hrskavičnog defekta umjesto šavova, u svrhu osiguranja implantata, rezultiralo je ukupno lošim ishodom i ukazalo na potrebu izravnog kontakta implantiranih stanica s ležištem na dnu hrskavičnog defekta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Eaglov medij modificiran po Dulbeccu (eng. Dulbecco's Modified Eagles Medium, DMEM) (kojaj sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate).

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

48 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi između 15°C – 25°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Bočicu(e) lijeka čuvajte u falcon epruveti u vanjskom spremniku s plastičnim navojnim vrhom kako biste ju zaštitili od svjetla i bakterijske/gljivične kontaminacije.

Ne izlagati zračenju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnikai posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

ChondroCelect se isporučuje kao pojedinačna doza lijeka (falcon epruveta) koja se nalazi u 1 do 3 staklene bočice tipa I od 1 ml. Svaka bočica sadrži 0,4 ml suspenzije autolognih stanica hrskavice ljudskog podrijetla i zatvorena je čepom od klorobutyla i aluminijskim prstenom.

Bočice se nalaze u sterilnoj falcon epruveti s plastičnim navojnim vrhom. Falcon epruveta nalazi se u spremniku s plastičnim navojnim vrhom zajedno s kirurškim materijalom (jedna sterilna štrcaljka od 1 ml, jedan intravenski kateter 18G i dva komada Vicryl 6.0) te kontrolnim monitorom temperature.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ChondroCelect je namijenjen isključivo za autolognu upotrebu. Prije implantacije provjerite usklađenost imena bolesnika i identifikacije bolesnika/donora na dokumentaciji za slanje i bočici lijeka.

Prije primjene lijek ChondroCelect treba resuspendirati laganim lupkanjem bočice kako bi se stanice vratile nazad u suspenziju.

ChondroCelect se ne smije sterilizirati. Ako je bočica lijeka ChondroCelect oštećena ili je ugrožena njegova sterilnost, lijek se ne smije primjenjivati i mora se vratiti tvrtki TiGenix.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/563/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. listopada 2009
Datum posljednje obnove: 22. kolovoz 2014

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BILOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

Nositelj odobrenja mora osigurati da se lijek distribuira samo zdravstvenim ustanovama koje ispunjavaju uvjete navedene u Planu upravljanja rizikom.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Farmakovigilancijski sustav**

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav, prikazan u Modulu 1.8.1. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i nakon stavljanja lijeka u promet.

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik.

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja (MAH) mora omogućiti, prije isporuke lijeka određenoj zdravstvenoj ustanovi, u skladu s obrazovnim programom navedenom u Planu upravljanja rizikom, obuku svim kirurzima i ostalim zdravstvenim djelatnicima uključenima u rukovanje i davanje lijeka ChondroCelect ili njegovih sastavnih dijelova kao i onima uključenima u praćenje bolesnika liječenih lijekom ChondroCelect.

Obrazovni program za zdravstvene djelatnike uključuje sljedeće dijelove:

- Materijal za obuku kirurga
- Materijal za obuku ostalih zdravstvenih djelatnika
- Informirani pristanak za sve bolesnike koji oni trebaju potpisati prije liječenja lijekom ChondroCelect

Materijal za obuku kirurga treba uključivati sljedeće ključne poruke i dijelove:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Postupak uzimanja tkiva za biopsiju
- Kontrolni popis kirurga koji se mora popuniti u operacijskoj dvorani netom prije prvog reza kojim se potvrđuje identitet bolesnika, ispravnost lijeka, ispravno mjesto implantacije te vrsta biološke membrane i lijeka za zatvaranje rana od fibrina koji će se koristiti u postupku.
- Postupak implantacije putem artrotomije zgloba koljena
- Protokol praćenja

Materijal za obuku ostalih zdravstvenih djelatnika treba uključivati sljedeće ključne poruke i dijelove:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Potrebu za probir donora korištenjem upitnika za bolesnike te provedbom laboratorijskih pretraga za hepatitis C, hepatitis B, HIV i sifilis
- Rukovanje prikupljenim biopsijskim uzorcima
- Rukovanje lijekom ChondroCelect i njegovim pripravcima za implantaciju
- Raspored daljnjeg praćenja bolesnika
- Preporučenu fizioterapiju

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Bijeli spremnik s navojnim vrhom****1. NAZIV LIJEKA**

ChondroCelect 10 000 stanica/mikrolitar suspenzija implantata.

Karakterizirane vijabilne autologne stanice hrskavice razvijene *ex vivo* koje ekspimiraju specifične markerske proteine.

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka bočica sadrži 4 milijuna autoložnih stanica hrskavice ljudskog porijekla u 0,4 ml što odgovara koncentraciji od 10 000 stanica po mikrolitru.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Eaglov medij modificiran po Dulbeccu (eng. Dulbecco's Modified Eagles Medium, DMEM).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija implantata.

1 falcon epruveta s 1, 2 ili 3 bočice (x 0,4 ml)

Bočice se isporučuju s kirurškim materijalom (jedna sterilna štrcaljka od 1 ml, jedan intravenski kateter 18G i dva komada pribora za šivanje Vicryl 6.0)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za implantaciju.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD mjesec GGGG} u {sati} po srednjeeuropskom vremenu

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi između 15°C – 25°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Bočicu(e) lijeka čuvajte u falcon epruveti u vanjskom spremniku s plastičnim navojnim vrhom kako biste je zaštitili od svjetla i bakterijske/gljivične kontaminacije.

Ne izlagati radioaktivnom zračenju (rendgensko zračenje).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Odlagati u skladu s važećim lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

info@tigenix.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/563/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Seriya {broj serije}

Broj bolesnika {broj bolesnika}

Inicijali bolesnika {inicijali bolesnika}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Falcon epruveta

1. NAZIV LIJEKA

ChondroCelect10 000 stanica/mikrolitar suspenzija implantata.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD mjesec GGGG} u {sati} po srednjeeuropskom vremenu

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serija {broj serije}

Broj bolesnika {broj bolesnika}

Inicijali bolesnika {inicijali bolesnika}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1, 2 ili 3 bočice x 0,4 ml

6. DRUGO

Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA

ChondroCelect

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD mjesec GGGG} u {sati} po srednjeeuropskom vremenu

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj {broj serije}

Broj bolesnika {broj bolesnika}

Inicijali bolesnika {inicijali bolesnika}

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,4 ml

6. DRUGO

Lijek smije upotrijebiti samo bolesnik kojemu je propisan.

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

ChondroCelect 10 000 stanica/mikrolitar suspenzija implantata

Karakterizirane vijabilne autologne stanice hrskavice razvijene *ex vivo* koje eksprimiraju specifične markerske proteine

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije primjene ovog lijeka jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, kirurgu ili fizioterapeutu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, kirurga ili fizioterapeuta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ChondroCelect i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene lijeka ChondroCelect
3. Kako primjenjivati ChondroCelect
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ChondroCelect
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ChondroCelect i za što se koristi

ChondroCelect se sastoji od autoložnih stanica hrskavice uzgojenih u kulturi. Lijek je dobiven iz malog uzorka stanica hrskavice koje su postupkom biopsije uzete iz Vašeg koljena.

- **Autologno** znači da su Vaše vlastite stanice korištene za izradu lijeka ChondroCelect.
- **Hrskavica** je tkivo koje se nalazi u svakom zglobu. Ono štiti krajnje dijelove naših kostiju i omogućuje neometan rad naših zglobova.

ChondroCelect se koristi za popravak pojedinačnog simptomatičnog oštećenja hrskavice femoralnog kondila koljena odrasle osobe. Oštećenje može biti prouzročeno akutnom traumom, kao što je pad. Može ga prouzročiti i ponavljajuća trauma kao posljedica prekomjerne tjelesne težine ili zbog nepravilnog opterećenja koljena kao posljedice deformacije koljena.

- **Femoralni kondil** je završetak natkoljениčne kosti koji čini dio Vašeg koljena.

2. Što morate znati prije primjene lijeka ChondroCelect

Nemojte primjenjivati ChondroCelect

- Ako ste alergični na bilo koji sastojak lijeka ChondroCelect (naveden u dijelu 6) ili na goveđi serum
- Ako patite od uznapredovanog osteoartritisa (degenerativno oboljenje zgloba) u Vašem koljenu.
- Ako imate nepotpuno zatvorenu ploču rasta koljena

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom, kirurgom ili fizioterapeutom prije primjene lijeka ChondroCelect.

- Ako imate akutnu ili nedavnu povijest infekcije kostiju ili zglobova, trebate privremeno odgoditi primjenu sve do potvrđenog oporavka.

- Upotreba lijeka ChondroCelect uglavnom se ne preporučuje ako imate prekomjernu tjelesnu težinu (odnosno ako je indeks tjelesne mase veći od 30) zbog toga što bi to moglo ugroziti rezultate liječenja. Vaš će Vam kirurg dati više informacija.

ChondroCelect se ne preporučuje za popravak oštećenja hrskavice na mjestima koja nisu femoralni kondil.

- ChondroCelect treba se implantirati u koljeno koje je po svim ostalim kriterijima zdravo. To znači da ostali problemi s koljenom kao što su lezije ligamenata koljena ili meniska trebaju biti izliječeni prije ili tijekom implantacije lijeka ChondroCelect.
- Tjelesnu aktivnost trebate nastaviti ponovo provoditi prema planu rehabilitacije koju Vam preporučuje Vaš fizioterapeut. Prerana i preintenzivna aktivnost može ugroziti implantat i trajnost kliničke koristi lijeka ChondroCelect.

Ostali slučajevi u kojima se lijek ChondroCelect ne može dostaviti

Čak i ako je kirurg postupkom biopsije već uzeo mali dio uzorka stanica hrskavice koje su potrebne za izradu lijeka, može se dogoditi da nećete biti podobni za liječenje lijekom ChondroCelect. To se događa ako uzorak prikupljen postupkom biopsije kvalitetom ne zadovoljava uvjete za izradu lijeka ChondroCelect ili, u nekim slučajevima, može se dogoditi da se stanice ne mogu uzgojiti u laboratoriju ili da stanice nakon umnažanja ne ispunjavaju sve uvjete kvalitete. O tome će se obavijestiti Vašeg kirurga koji će možda trebati za Vas odabrati drugi način liječenja.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka ChondroCelect se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i ChondroCelect

Obavijestite svog liječnika ili fizioterapeuta ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nije provedeno ispitivanje sigurne upotrebe lijeka ChondroCelect s drugim lijekovima.

Zatražite od Vašeg liječnika više informacija o tome koji lijek protiv bolova možete sigurno koristiti.

Trudnoća i dojenje

Nije dokazana sigurna upotreba lijeka ChondroCelect tijekom trudnoće ili dojenja.

ChondroCelect se ne preporučuje trudnicama i dojiljama.

Molimo obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kirurški postupak imat će velikog utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilom i rad sa strojevima. Tijekom rehabilitacije može biti ograničena sposobnost upravljanja vozilom i rada sa strojevima, a tijekom ovog razdoblja strogo morate slijediti savjet Vašeg liječnika, kirurga ili fizioterapeuta.

3. Kako primjenjivati ChondroCelect

ChondroCelect može propisati i implantirati samo kirurg – ortoped u bolnici.

Liječenje lijekom ChondroCelect: postupak u dvije faze

1. posjet: procjena oštećenja hrskavice i biopsija

Prilikom prvog posjeta kirurg će procijeniti oštećenje Vaše hrskavice tijekom izviđačke operacije (artroskopije). Artroskopija se provodi kroz vrlo mali rez na koži pomoću tankog teleskopa (artroskopa) kako bi se mogla vidjeti unutrašnjost koljena. Ako kirurg odluči da Vam odgovara liječenje lijekom ChondroCelect, on/ona će postupkom biopsije uzeti mali uzorak stanica hrskavice iz Vašeg koljena. Uzorak hrskavice upotrijebit će se za izradu lijeka ChondroCelect.

Selekcija i uzgoj stanica za izradu lijeka ChondroCelect trajat će najmanje četiri tjedna.

2. posjet: implantacija lijeka ChondroCelect

Tijekom operacije na otvorenom koljenu, stanice hrskavice se implantiraju u oštećenje hrskavice. Ovaj se postupak naziva „implantacija autolognih hondrocita“ (eng. autologous chondrocyte implantation, ACI). Svrha je popraviti oštećenje zdravom i funkcionalnom hrskavicom za buduće razdoblje. Kako bi se stanice hrskavice održale na mjestu, preko oštećenja se prišiva biološka membrana.

Rehabilitacija

Nakon kirurškog zahvata pratit ćete program rehabilitacije u trajanju od oko godine dana, a kako bi se Vašem koljenu omogućilo dobro ozdravljenje. Vaš liječnik ili fizioterapeut će Vam dati više podataka o rehabilitaciji.

Vrlo je važno pažljivo slijediti preporuke liječnika i/ili fizioterapeuta. Ako ne slijedite raspored rehabilitacije, može se povećati rizik od neuspjeha liječenja.

Morate biti vrlo oprezni prilikom sagibanja ili opterećivanja liječenog koljena. Za vrijeme rehabilitacije razina opterećenja postupno se povećava ovisno o Vašoj težini i veličini oštećenja hrskavice. Radi zaštite koljena morat ćete nositi kopču.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili fizioterapeutu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava vezana uz implantaciju lijeka ChondroCelect odnosi se na operaciju na otvorenom koljenu. U pravilu, ove nuspojave su blage i nestaju u tjednima nakon kirurškog zahvata.

Većinu nuspojava vezanih uz zglobove možete prepoznati ako imate simptome kao što su bol, škljocanje, brušenje, blokiranje, naticanje, ograničenje savijanja i ukočenost koljena. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od ovih simptoma.

Vrlo česte nuspojave (pojavljuju se kod više od 1 na 10 korisnika) uključuju: bol u zglobu (artralgija), prekomjerni rast stanica hrskavice (hipertrofija hrskavice), osjećaj pucketanja ili škljocanja kada se savija koljeno (krepitacija zgloba) i naticanje zgloba.

Česte nuspojave (pojavljuju se kod 1 do 10 korisnika od 100) uključuju: ograničenje pokretljivosti koljena (artrofibroza, smanjeni raspon pokreta u zglobu, smanjena mobilnost), prevelika količina zglobne tekućine u zglobu (zglobna efuzija), blokada zgloba, upala zgloba (arthritis, burzitis, sinovitis), šupljina koljena ispunjena tekućinom (cista kosti, sinovijalna cista), naticanje kosti, poremećaj hrskavice (hondropatija), benigna izraslina na kosti (ekzostoza), krv u zglobu (hemartroza), nestabilnost zgloba, krutost zgloba, slobodno tijelo u zglobu, slabljenje mišića (atrofija mišića, Trendelenburgov znak), degenerativni poremećaj zgloba (osteoarthritis), poremećaj tetiva, upala tetive (tendonitis), slabo zarastanje, neuspjeh liječenja, poremećaj hoda, preosjetljivost na mjestu implantacije, periferni edem, vrućica (pireksija), komplikacija rane nakon operacije (reakcija na mjestu rane), infekcija rane (uključujući erizipel), crvenilo, prekomjeren rast ožiljka, svrbež, bol ožiljka, razdvajanje rane, iscjedak iz rane, opuštanje presatka ili membrane (komplikacije s presatkom, delaminacija presatka), ozljeda (ozljeda hrskavice, ozljeda zgloba), krvni ugrušak u dubokoj nožnoj veni (duboka venska tromboza), velika modrica (hematom), površinska upala vena (flebitis), mučnina, bol ili poremećaj živaca (bol u udovima, periferna neuropatija, kompleksni regionalni bolni sindrom, autonomna neuropatija), sinkopa, apneja, artroskopija.

Manje česte nuspojave (pojavljuju se kod 1 do 10 korisnika od 1 000) uključuju: tjeskoba, kožna i vizualna preosjetljivost, migrena, mali moždani udar (tranzitorna ishemijska ataka), mast koja ulazi u

cirkulacijski sustav (masna embolija), blokada i upala vena (tromboflebitis), blokada plućne arterije (plućna embolija), svrbež ožiljka, bol u prednjem dijelu koljena (hondromalacija), pucanje tkiva koljena (gonartroza, atrofija), nelagoda, kronična upala (granulomatozna lezija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili fizioterapeuta. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ChondroCelect

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku i bočici nakon oznake „Rok valjanosti“.

Čuvati na temperaturi između 15°C – 25°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Bočicu(e) lijeka čuvajte u falcon epruveti u vanjskom spremniku s plastičnim navojnim vrhom kako biste je zaštitili od svjetla i bakterijske/gljivične kontaminacije.

Ne izlagati zračenju.

Budući da će se ovaj lijek koristiti tijekom operacije Vašeg koljena, bolničko osoblje je odgovorno za ispravno čuvanje lijeka prije i tijekom uporabe kao i za ispravno odlaganje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ChondroCelect sadrži

- Djelatna tvar lijeka ChondroCelect sastoji se od doze za liječenje vijabilnim autolognim stanicama hrskavice ljudskog podrijetla u bočicama koje sadrže 4 milijuna stanica u 0,4 ml, što odgovara koncentraciji od 10 000 stanica po mikrolitru.
- Drugi sastojak je sterilan, puferiran Eaglov medij modificiran po Dulbeccu (eng. Dulbecco's Modified Eagles Medium, DMEM), tekućina koja sadrži aminokiseline, vitamine, soli i ugljikohidrate za pohranu stanica u bočici.

Kako ChondroCelect izgleda i sadržaj pakiranja

ChondroCelect je stanična suspenzija (tekućina) implantata. Stanice se održavaju živima u malo sterilnoj bočici. Lijek se pakira u višeslojnoj ambalaži koja jamči sterilnost i stabilnost temperature u razdoblju od 48 sati ako se pohranjuje na sobnoj temperaturi.

Svako pakiranje sadrži pojedinačnu dozu za liječenje koja se sastoji od 1 do 3 bočice, ovisno o broju stanica potrebnih za liječenje lezije određene veličine.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgija

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Proizvođač:

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

Ova uputa je odobrena u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

Dodatak IV

Temelji za dodatnu obnovu

Lijek koji više nije odobren

Temelji za dodatnu obnovu

Na osnovu podataka koji su postali dostupni nakon izdavanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP smatra da omjer korist/rizik lijeka ChondroCelect ostaje pozitivan, ali i da sigurnosni profil treba pozorno nadzirati iz sljedećih razloga:

Do sada je ovom lijeku izloženo samo 907 bolesnika, uključujući i bolesnike liječene ChondroCelectom u kliničkim ispitivanjima koja su provedena radi davanja odobrenja za ChondroCelect. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet u vezi broja bolesnika, tj. 444 bolesnika i trajanje razdoblja praćenja još je uvijek prilično ograničeno i ne jamči obnovu odobrenja na neograničeni rok.

CHMP je odlučio da nositelj odobrenja nastavi podnositi godišnje PSUR-ove.

Stoga, na temelju sigurnosnog profila lijeka ChondroCelect koji zahtijeva godišnje podnošenje PSUR-a, CHMP zaključuje da nositelj odobrenja mora, nakon 5 godina, podnijeti zahtjev za još jednu obnovu.

Lijek koji više nije odobren