

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 1. HEITI LYFS

ChondroCelect 10.000 frumur/míkrólítra vefjadreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Auðkennandi lífvænar brjósksfrumur úr sjúklingi ræktaðar *ex vivo* sem tjá tiltekin merkíprótín.

### 2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas lyfsins inniheldur 4 milljónir samgena (autologous) brjósksfrumna í 0,4 ml frumudreifu sem samsvarar styrkleika upp á 10.000 frumur/míkrólítra.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Vefjadreifa.

Áður en frumurnar eru hristar yfir í lausnina sitja þær á botni ílátsins og mynda hvítleitt lag en hjálparefnið sjálft er tær litlaus vökvi.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Til viðgerða á stakri eyðingu sem veldur einkennum í brjóski lærleggshöfuðs í hné (International Cartilage Repair Society [ICRS] flokkur III eða IV) í fullorðnum. Aðrar einkennalausar brjóskskemmdir (ICRS flokkur I eða II) gætu verið til staðar. Sýnt var fram á verkun lyfsins með slembirannsókn sem mat virkni ChondroCelect í sjúklingum með brjóskskemmd á bilinu 1-5 cm<sup>2</sup> í samanburði við viðmiðunarhóp.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

ChondroCelect verður að græða í sjúklinginn af til þess hæfum skurðlækni og skal einungis nota á sjúkrahúsi. ChondroCelect er einungis ætlað fyrir hvern einstakan sjúkling (samgena (autologous) notkun) og skal einungis gefa samhliða sárshreinsun (undirbúningi hins skemmda svæðis), lífrænni lokun sársins (komið fyrir lífrænni himnu, helst bandvefshimnu) og endurhæfingu.

#### Skammtar

Hve margar frumur skal græða í sjúklinginn fer eftir stærð (yfirborð í cm<sup>2</sup>) brjóskskemmdar. Hvert lyf inniheldur einstaklingsmiðaðan meðferðarskammt með nægum fjölda frumna til að meðhöndla skemmd af þeirri stærð sem mæld var þegar vefsýnataka fór fram. Ráðlagður skammtur af ChondroCelect er 0,8 til 1 milljón frumna/cm<sup>2</sup>, sem samsvarar 80 til 100 míkrólítrum af lyfi fyrir hvern cm<sup>2</sup> brjóskskemmdar.

#### *Aldraðir*

Notkun ChondroCelect hefur ekki verið rannsökuð í þessum aldurshópi.

#### *Börn og unglíngar*

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lyfsins í börnum og unglíngum (yngri en 18 ára). Þess vegna er ekki mælt með notkun ChondroCelect fyrir börn og unglínginga yngri en 18 ára.

## Lyfjagjöf Til ígræðslu

ChondroCelect er einungis ætlað til viðgerða á brjóska sjúklingsins sem frumurnar eru ræktaðar úr og er gefið sjúklingnum með „Autologous Chondrocyte Implantation“ ígræðslu (ACI).

Ígræðslu með ChondroCelect skal framkvæma meðan á liðskurði stendur við dauðhreinsaðar aðstæður og krefst bæði undirbúnings skemmda svæðissins og innsigli (lífrænnar himnu) til að tryggja öryggi ígræðslunnar. Ná verður fullkominni stöðvun á blæðingu í lið áður en himnan er fest og áður en frumuígræðsla fer fram. Á meðan á ACI-aðgerðinni stendur er mikilvægt að tryggja góða beina snertingu ígræddu frumnanna við skemmda svæðið þar sem slík snerting er langmikilvægust þegar kemur að hámarks endurnýjun vefs. Í klínískum rannsóknum með ChondroCelect var flípi úr beinhimnu notaður sem hin lífræna himna. Birtar vísindagreinar hafa sýnt fram á að nota má bandvefshimnur sem seldar eru á markaði sem valkost við beinhimnu í ACI ígræðsluferlinu. Hins vegar hefur ChondroCelect ekki verið metið ásamt bandvefshimnum í klínískum rannsóknum, þótt bandvefshimnur fáanlegar á markaði hafi verið notaðar í sjúklingum sem fengu ChondroCelect utan formlegrar rannsóknar (compassionate use). Öryggisupplýsingar sem fengust frá þessum sjúklingum gefa ekki til kynna sérstaka áhættu, og staðfesta lægri tíðni vefjavaxtar eins og bent hefur verið á í vísindagreinum um notkun bandvefshimna samanborið við beinhimnur.

Tæknilegt afbrigði ACI-ígræðslunnar er frumusáningaraðferðin (e. *cell seeding method*), þar sem frumunum er sáð á kollagenhimnu fyrir ígræðslu. Notkun þessarar tækni krefst góðrar festingar með saumum á börmum kollagenhimunnar, til að tryggja beina snertingu ígræddu frumnanna við skemmda svæðið. Ekki er mælt með notkun fibrínlíms, í stað saums, til að festa ígræðsluna.

Fylgja skal ígræðslunni eftir með viðeigandi endurhæfingaráætlun sem skal standa yfir í u.þ.b. eitt ár, eins og læknir mælir með (sjá kafla 4.4).

Ítarlegar tæknilegar upplýsingar um þær aðferðir sem tengjast þessari ígræðslutækni er að finna í notkunarleiðbeiningum ChondroCelect.

Til að fá nánari upplýsingar um undirbúning og meðhöndlun ChondroCelect, sjá kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir einhverju af hjálparefnum lyfsins sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir blóðvatni úr nautgripum.

ChondroCelect má ekki nota ef um er að ræða slitgigt á háu stigi í hné. Sjúklingar með lærleggskastsvöxt í plötu sem hefur ekki að fullu lokast.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Almennt

ChondroCelect er lyf unnið úr vefjum hvers einstaks sjúklings og skal undir engum kringumstæðum gefið öðrum sjúklingi.

Fresta skal aðgerð hjá sjúklingum sem eru með bráða- eða nýlega sýkingu í beinum eða liðum uns bati er staðfestur.

#### Varúðarreglur við notkun

Þættir sem geta valdið fylgikvillum eru samhliða hnévandamál eins og slitgigt á byrjunarstigi, flysjuklökkvi (OCD), óstöðugleiki í hnéliðnum, brjóskskemmdir annars staðar en á lærleggshöfði, skemmdir í liðböndum í hné eða á liðþófa, inn- eða útskeifur ganglimur (óeðlileg þyngdardreifing á hné), og sjúkdómur með bólgu í liðum. Í þeirri meginrannsókn sem framkvæmd var á ChondroCelect, fengu sjúklingar með þessa samhliða kvilla ekki að taka þátt. Ef hægt er, skal lækna önnur hnévandamál áður en eða í síðasta lagi um leið og ígræðsla á ChondroCelect á sér stað.

Í meginrannsókninni voru engin marktæk áhrif af líkamsmassastuðli (BMI) á árangur ígræðslu en skráðar upplýsingar sýna að sé líkamsmassastuðull hærri en 30 getur það haft neikvæð áhrif á árangur skurðaðgerðarinnar.

## Endurhæfing

Eftir ígræðslu, skal sjúklingur fylgja viðeigandi endurhæfingaráætlun og hefja aftur líkamsæfingar eftir því sem læknir mælir með. Viðeigandi leiðbeiningar um endurhæfingu hafa verið þróaðar sem eru háðar staðsetningu og stærð skemmdar og sérkennum sjúklingsins. Of snemmbær og áköf virkni getur stofnað í hættu að ígræðslan takist og klínískur árangur af ChondroCelect verði endingargóður. Þess vegna skal vernda hið meðhöndlaða hné samkvæmt þeim ráðleggingum sem skilgreindar eru í viðeigandi endurhæfingaráætlun, til að forðast snemmbært tjón sem gæti leitt til græðlingsbilunar. Einstök smáatriði og upplýsingar um viðeigandi endurhæfingaráætlun er hægt að nálgast í notkunarleiðbeiningum þeim sem fylgja ChondroCelect.

## Tilvik þegar ekki er hægt að framleiða ChondroCelect

Í sumum tilvikum getur það átt sér stað að brjósfrumur sem teknar eru úr sjúklingi til ræktunar fjölgi sér ekki eða þá að þær mæti ekki stöðlum um ígræðslu vegna takmarkaðra gæða vefsýnis, sérkenna sjúklingsins, eða galla í framleiðslu. Þess vegna getur það átt sér stað að afhending ChondroCelect geti ekki farið fram. Skurðlæknirinn er þá látinn vita eins snemma í ferlinu og hægt er, og kemur það þá í hans hlut að velja önnur meðferðarúrræði fyrir þann sjúkling sem um ræðir.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Fíbrín vefjalím eru notuð við ACI ígræðslur til að innsigla ytri brúnir og til að bæta vatnsheldni lífrænu himnunnar sem er notuð til að hylja brjóskeyðinguna. Notkun fíbrínlíms á skemmda svæðið innan brjósksyfirborðsins er ekki ráðlögð, þar sem það getur leitt til marktækt verri útkomu (sjá hluta 5.3).

Fíbrín vefjalím eru mjög mismunandi hvað varðar virk innihaldsefni og styrkleika. Rannsóknir á milliverkunum *in vitro* voru framkvæmdar með fíbrín vefjalími sem inniheldur aprótínín og er fánlegt á markaði (fíbrínsundrunarhemill sem kemur upphaflega úr nautgripum). Þessar rannsóknir hafa sýnt fram á að þessa tegund fíbrín vefjalíms má nota á öruggan hátt með ChondroCelect. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við aðrar tegundir af fíbrín vefjalímum. Aftur á móti, benti samhliða notkun annarrar tegundar af fíbrín vefjalími með samtengdum fíbrínsundrunarhemli (tranexamsýru) sem notað var í aðalrannsókninni ekki til sérstakrar áhættu.

Verkjalýf skal nota samkvæmt þeim ráðleggingum sem viðkomandi skurðlæknir segir til um.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Hefðbundnar eitrefnafræðilegar rannsóknir á æxlun og fósturþroska eru ekki taldar eiga við, þegar haft er í huga eðli máls og áætluð klínísk notkun samgena lyfsins.

Þar sem ChondroCelect er notað til að gera við brjóskskemmdir í hné og þar sem lyfið er grætt í sjúklinginn með ACI ígræðslu þar sem um er að ræða opna skurðaðgerð á hné, er ekki mælt með þessu lyfi né þessari aðferð á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um notkun ChondroCelect meðan á brjóstgjöf stendur. Þar sem áhrif ChondroCelect eru staðbundin, er ekki reiknað með að barn á brjósti finni fyrir aukaverkunum. Ákveða skal hvort gera skal hlé á brjóstgjöf að teknu tilliti til mögulegs ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina og mögulegrar áhættu fyrir barnið.

### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um möguleg áhrif ChondroCelect meðferðar á frjósemi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vegna þess að sjálft ferlið felur í sér skurðaðgerð, hefur ígræðsla á ChondroCelect mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á þeirri endurhæfingu stendur sem fylgir í kjölfar meðferðar með ChondroCelect, skulu sjúklingar leita leiðbeininga hjá lækni sínum og fylgja hans ráðum nákvæmlega. Nauðsyn getur verið að takmarka akstur og notkun véla á meðan á endurhæfingu stendur.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggissniðs

Í slembivalinni samanburðarrannsókn í markhópnum, var 51 sjúklingur meðhöndlaður með ChondroCelect. Beinhimnuflipi var notaður til þess að innsigla ígræðslu vefjalyfsins hjá þessum sjúklingum.

Aukaverkanir komu fram hjá 78,4% sjúklinga á 36 mánaða tímabili eftir aðgerð.

##### **Aukaverkanir tengdar ChondroCelect:**

- liðverkur
- ofvöxtur brjósks
- liðbrak
- vökvi í lið
- meðferð tekst ekki
- þynnumyndun

Ofangreindar aukaverkanir eru þær sem komu oftast fyrir. Þynnumyndun og það að meðferð mistekst eru alvarlegastar.

##### **Aukaverkanir er tengast skurðaðgerðum á hné**

- liðbólga (eftir skurðaðgerð)
- liðverkur
- sótthiti
- bandvefsmyndun
- skert hreyfigeta í hnjálið

Flestar skráðar aukaverkanir voru taldar tengjast opinni skurðaðgerð á hné. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt mildar og hurfu á nokkrum vikum eftir skurðaðgerð.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Þær eru skráðar eftir líffæraflokkum og tíðni.

Eftirfarandi flokkar eru notaðir til að raða aukaverkunum niður eftir tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
<b>Æðar</b>		Djúplæg segamyndun í æðum, Margúll, Grunnlæg bláæðabólga	Fítu blóðreksstífla, Bláæðabólga með segamyndun
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Öndunarstöðvun	Blóðreksstífla í lungum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Lyfið sem notað er til meðferðar hefur ekki áhrif, Erfiðleikar með gang,	Visnun, Óþægindi, Hnúðótt skemmd

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100
		Sár grær illa, Ofurnæmi á ígræðslustað vefjalyfs, Bjúgur í útlimum, Sótthiti	
Áverkar og eitranir		Vandamál sem tengjast græðlingnum, Græðlingurinn losnar Brjóskmeiðsli, Meiðsli, Liðmeiðsli, Staðbundin aukaverkun við ígræðslu	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur, Ofvöxtur brjósks, Liðbrak, Bólga í lið	Bandvefshersli í liðum, Minnkuð hreyfigeta í lið, Vökvi í lið, Læsing liðar, Liðbólga, Liðsjúkdómur, Holrúm í beini, Bólga í beinum, Sinabelgsbólga, Brjóskevilli, Útgöddun, Liðblæðing, Óstöðugleiki í lið, Stirðleiki í lið, Liðmús, Skert hreyfigeta, Vöðvarýrnun, Slitgigt, Liðvökvablaðra, Hálahimnubólga, Sinarkvilli, Sinarbólga	Brjóskmeyra, Hnéliösbólga
Taugakerfi		Taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu, Margþætt staðbundið verkjaheilkenni (CRPS), Sársauki í útlimum, Úttaugakvilli, Aðsvif, Trendelenburg einkenni	Tilfinningarofnæmi, Mígreni, Ljósfælni, Skammvinnt blóðþurrðarkast
Rannsóknaniðurstöður		Liðspeglun	
Húð og undirhúð		Sýking í sári, Heimakoma, Hörundsroði, Ofvöxtur í öri, Aukakvilli í sári eftir aðgerð,	Kláði í öri

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100
		Kládi, Sársauki í öri, Opnun sárs, Seyting úr sári	
<b>Geðræn vandamál</b>			Kvíði
<b>Meltingarfæri</b>		Ógleði	

### Lýsing valinna aukaverkana

#### *Bandvefsaukning í lið*

Hjá sjúklingum utan formlegrar rannsóknar kom fram hærri tíðni bandvefsaukningar í liðum og skert hreyfigeta liðar í undirhópi sjúklinga sem voru með skemmd á hnéskel (8,2% á móti 13,1% ) samanborið við þá sjúklinga sem voru ekki með skemmd á hnéskel (0,6% á móti 2,6% ).

#### *Ofvöxtur brjósks*

Hjá meirihluta hinna 370 sjúklinga sem voru teknir með án formlegra rannsókna, var notuð bandvefshimna í staðinn fyrir flipa úr beinvef til að innsigla skemmdina. Samkvæmt nýjum vísindagreinum er hægt að draga úr tíðni ofvaxtar brjósks með því að nota bandvefshimnu til að hylja skemmdina í staðinn fyrir að nota flipa úr beinvefshimnu (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Þegar bandvefshimna var notuð til að innsigla skemmdina eftir notkun á ChondroCelect, var tíðni brjósksstækkunar skráð sem 1,8% samanborið við 25% í slembivalinni viðmiðsrannsókn einvörðungu.

Tilkynnt hefur verið um *liðhimnubólgu og meiðsli neðanbrjósks í beinum* í dýrarannsóknum og er slíkt hugsanlega áhætta af notkun ChondroCelect.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf gegn í stoðkerfiskvillum,  
ATC flokkur: M09AX02

Hefðbundnar rannsóknir á lyfhrifum ChondroCelect liggja ekki fyrir.

#### Klínísk verkun

Verkun ChondroCelect var rannsökuð í III fasa, fjölsetra, slembiraðaðri samanburðarrannsókn (TIG/ACT/01/2000) og einnig fyrstu tvö árin af 4 ára framlengdu tímabili (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect var borið saman við örprungu-skurðaðgerð (microfracture) sem notuð var til að gera við stakar brjóskskemmdir með einkennum á lærleggshöfði í hné. 51 sjúklingar voru meðhöndlaðir með ChondroCelect, 61 voru meðhöndlaðir með örprungu-skurðaðgerð. Sjúklingar á aldrinum frá 18 til 50 ára, sem voru með eina einkennandi brjóskskemmd af stærðinni 1 til 5 cm<sup>2</sup> á lærleggshöfði

voru teknir með í rannsóknina. Sumir sjúklingar höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður á meðan aðrir höfðu farið í gegnum liðspeglun eða aðra skurðaðgerð til viðgerða. Sjúklingar með hnéskekkjarlærleggs brjóskskemmd, OCD, þar sem dýpt skemmdar var >0,5 cm, eða sem höfðu áður gengið í gegnum ígræðslu á liðþófa, lögunaraðgerð eða örprungu-skurðaðgerð (microfracture) innan undangenginna 12 mánaða voru ekki teknir með í rannsóknina. Sjúklingarnir urðu að samþykkja að taka virkan þátt í ströngu endurhæfingarferli og fylgja eftirfylgniáætlun.

Meðaltími síðan hnémeiðsli áttu sér stað var aðeins lengri í ChondroCelect meðferðarhópnum heldur en í örprungu-skurðaðgerðarhópnum (2,0 ár á móti 1,6 árum). Fleiri sjúklingar í ChondroCelect meðferðarhópnum, heldur en í örprungu-skurðaðgerðarhópnum (microfracture) höfðu gengist undir fyrri skurðaðgerð á hné (88% á móti 77%). Í ChondroCelect meðferðarhópnum höfðu 77% sjúklinganna verið með miðlæga- og 23% sjúklinganna verið með hliðlæga-skemmd á leggjarhöfði.

Vefjafræðileg rannsókn á viðgerð með vefsýni eftir 12 mánuði leiddi í ljós yfirburða uppbyggingu í ChondroCelect hópnum samanborið við niðurstöður úr örprungu-skurðaðgerðar hópnum. Stöðug framför átti sér stað í allt að 36 mánuði skv. klínískri mælingu KOOS (the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) í báðum meðferðarhópum. Metinn ávinningur var meiri í ChondroCelect hópnum en niðurstöðurnar náðu ekki að sýna tölfræðilega marktækan mun. Á þessum tímamarki voru 41 sjúklingar metnir í ChondroCelect meðferðarhópnum og 49 voru metnir í örprungu-skurðaðgerðarhópnum. Sjúklingar sem höfðu haft einkenni skemur en 3 ár (n=27 í ChondroCelect hópnum og n=32 í örprunguhópnum) náðu bestum árangri með ChondroCelect. Í þeim hópi þar sem lengri tími hafði liðið síðan sjúkdómseinkenni komu fram, var enginn marktækur munur á milli hópanna tveggja. Endurtekið inngríp með skurðaðgerð á hinni meðhöndluðu skemmd vegna þess að ígrædd himna hafði losnað eða þá að los var á beinvef átti sér stað hjá 2 af 51 sjúklingum innan 36 mánuða eftir ChondroCelect ígræðslu, samanborið við að 7 af 61 sjúklingi sem fór í örprungu-skurðaðgerð höfðu ónóga eða almennt ófullnægjandi brjóskviðgerð.

Eftir 5 ára eftirfylgni voru 37 sjúklingar metnir í ChondroCelect hópnum og 40 í örprungu-skurðaðgerðarhópnum. Á heildina litið var klínískur ávinningur af ChondroCelect ígræðslu miðað við upphafsgildi sem sást eftir 36 mánuði enn til staðar allt að 60 mánuðum eftir meðferð. Enginn tölfræðilega marktækur munur á klínískum ávinningi sást á ChondroCelect og örprungu-skurðaðgerðar meðferðinni á þeim tímamarki. Í undirhópi sjúklinga þar sem sjúkdómseinkenni höfðu komið fram nýlega (< 3 ár) var klínískur ávinningur ChondroCelect meðferðar umfram örprungu-skurðaðgerð marktækt betri, sem staðfestir niðurstöðurnar við 36 mánuði eftir meðferð. Hjá sjúklingum þar sem lengri tími hafði liðið síðan sjúkdómseinkenni komu fram var árangur beggja meðferðarúrræða metinn jafngildur. Sjö sjúklingar sem hlutu ChondroCelect meðferð þörfuðust endurinngrípi, miðað við tíu sjúklinga í örprungu-skurðaðgerðarhópnum. Misheppnuð meðferð hjá ChondroCelect hópnum tengdist venjulega því að græðlingurinn losnaði.

Sjúklingar með skemmdir stærri en 5 cm<sup>2</sup> hafa einungis verið meðhöndlaðir án formlegra klínískra rannsókna. Öryggisupplýsingar fengnar frá þessum sjúklingum benda ekki til sérstakrar áhættu varðandi öryggi þeirra. Reiknað er með því að frekari klínískum upplýsingum um sjúklinga sem eru með stórar skemmdir verði safnað í framtíðinni.

Sextán sjúklingar undir 18 ára aldri hafa verið meðhöndlaðir með ChondroCelect án sérstakra klínískra rannsókna. Ekkert benti til sérstakrar áhættu hjá þessum sjúklingum. Ef skurðlæknir metur sem svo að meðhöndla eigi sjúklinga sem eru yngri en 18 ára, byggt á áhættugreiningu á mögulegum ávinningi, skal gæta þess sérstaklega að tryggja að vaxtarplatan sé algjörlega lokuð.

## 5.2 Lyfjahlörf

Lyfið er grætt í á staðbundinn hátt.

Eðli og áætluð klínísk notkun ChondroCelect er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahlörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi lyfsins úr líkamanum eiga ekki við..

## 5.3 Forklínískar upplýsingar



Forklínískar upplýsingar sem byggjast á ígræðslu á ræktuðum brjósksfrumum í geitur og mýs leiddu ekki í ljós sérstaka áhættu fyrir menn.

Rannsóknir á geitum sýndu væg merki um hálahimnubólgu hjá meirihluta dýranna einnig í viðmiðunarhópi, og kom það fram 10 vikum eftir skurðaðgerð. Bólgan minnkaði með tímanum og mæliþættir náðu aftur upprunalegu gildi sínu og einungis mjög væg og staðbundin merki um hálahimnubólgu héldust í nokkrum dýranna. Jafnvel þótt talið sé að þessar aukaverkanir tengist aðallega skurðaðgerðinni sjálfri, er ekki hægt að útiloka fyllilega áhrif frá hinum ræktuðu brjósksfrumum.

Í rannsókn sem framkvæmd var á kindum, sýndu athuganir á meirihluta dýranna að ígræddu frumurnar höfðu farið inn í beinið undir brjóskinu; í tveimur þessara tilvika kom í ljós að frumurnar höfðu komist algjörlega inn í undirliggjandi beinmerg. Þessar niðurstöður gætu tengst því að ómögulegt er að framkvæma vaxandi álag þar sem engin líkamsþyngd er borin eftir skurðaðgerð í þessu líkani og þess vegna er ekki hægt að yfirfæra niðurstöðurnar að fullu yfir á menn.

Tæknilegt tilbrigði af ACI verkferlinu er frumusæðingaradferðin, þar sem frumur eru lagðar á kollagenhimnu áður en ígræðsla fer fram. Í forklínískri rannsókn í réttstæðu geitalíkani kom í ljós að þessi tækni gaf samsvarandi niðurstöðu og Brittberg tæknin, með því skilyrði að góð festing sé notuð með því að nota sauma við brún kollagenhimnunnar. Notkun á fíbrínlími á hinu skaddaða svæði í stað saums til að tryggja ígræðsluna, leiddi til slæmrar útkomu á heildina litið, sem bendir til þess að ígræddu frumurnar þurfi að komast í beina snertingu við skaddaða svæðið.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (inniheldur aminosýrur, vítamín, sölt og kolvetni).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

48 klst.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymist við hitastig frá 15°C – 25°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin með lyfinu inni í tilraunaglasinu og í ílátinu með plastskrúfulokinu til varnar gegn ljósi og örveru/sveppasmiti.

Geislið ekki.

### **6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess**

ChondroCelect er selt sem einn einstaklingsbundinn meðferðarskammtur sem er geymdur í 1 til 3 hettuglösum úr gleri af gerð I sem tekur 1 ml hvert. Hvert hettuglas inniheldur 0,4 ml af vefjadreiflu með brjósksfrumum sem ræktaðar hafa verið úr sjúklingi og er hettuglasinu lokað með klóróbútýl tappa og álinnsigli.

Hettuglösin eru síðan sett í dauðhreinsað tilraunaglas (falcon tube) með skrúfuðu plastloki.

Tilraunaglassið er síðan sett í ílát með skrúfuðu plastloki ásamt íhlutum sem þarf til ígræðslu (ein dauðhreinsuð 1 ml sprauta, eitt 18G æðaleggur og tvö stykki af Vicryl 6,0) auk hitastigsmælis.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

ChondroCelect er einungis ætlað þeim sjúklingi sem brjósksfrumur hafa verið ræktaðar úr. Áður en ígræðsla fer fram skal tryggja að nafn sjúklings beri saman við nafn sjúklings/frumugjafa sem gefið er upp á hettuglasinu með lyfinu og í þeim skjölum sem fylgdu með sendingunni.

Áður en lyfjagjöf fer fram skal hrista upp í ChondroCelect dreifunni með því að slá létt með fingri á hettuglasið til þess að frumurnar fari aftur út í dreifuna.

Ekki skal dauðhreinsa ChondroCelect. Ef ChondroCelect hettuglasið er skemmt eða ef dauðhreinsun þess hefur verið stefnt í hættu, er ekki hægt að nota lyfið og senda verður það aftur til TiGenix.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

TiGenix NV  
Romeinse straat 12/2  
3001 LEUVEN  
Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/563/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. október 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. ágúst 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

<{MM/ÁÁÁÁ}.>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Markaðsleyfishafi (MAH) skal tryggja að lyfinu sé einungis dreift til heilbrigðisstofnana sem uppfylla þau viðmið sem lýst er í áhættustjórnunaráætlun.

## **C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Lyfjagátarkerfi**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi (MAH) skal tryggja, áður en lyfinu er dreift til ákveðinnar heilbrigðisstofnunar, að allir skurðlæknar og annað heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að meðhöndlun og gjöf ChondroCelect eða

einstakra þátta þess, svo og þeir sem tengjast eftirfylgni sjúklinga sem meðhöndlaðir hafa verið með ChondroCelect innan viðkomandi heilbrigðisstofnunar, fái nauðsynlega þjálfun samkvæmt menntunarferli því sem lýst er í áhættustjórnunaráætlun.

Menntunarferlið fyrir heilbrigðisstarfsfólk felur í sér eftirfarandi þætti:

- Námsfni fyrir skurðlækna
- Námsfni fyrir aðra heilbrigðisstarfsmenn
- Upplýst samþykki sem sjúklingur skal undirrita áður en meðferð með ChondroCelect hefst

Námsefnið fyrir skurðlækna skal innihalda eftirfarandi lykilþætti og skilaboð:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Vefsýnistökuaðferð
- Fara skal yfir gátlista skurðlæknis á skurðstofunni strax áður en fyrsti skurður á sér stað. Þannig skal staðfesta að um réttan sjúkling sé að ræða, rétt lyf, rétt hné til ígræðslu, og einnig skal staðfesta rétta gerð lífrænnar himnu og tegund fíbrínlíms sem nota skal við skurðaáðgerðina.
- Ígræðsluaðferð sem beitt er við liðskurð á hnjálið
- Rannsóknaráætlun um eftirfylgni

Námsefnið fyrir aðra heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda eftirfarandi lykilþætti og skilaboð:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
  - Nauðsynlegt er að skanna vefsýnagjafa með því að nota spurningalista fyrir sjúkling og prófanir á rannsóknarstofu til að tryggja að ekki sé um að ræða lifrabólgu C, lifrabólgu B, HIV-smit eða sýfilis
  - Meðhöndlun vefsýnis
  - Meðhöndlun ChondroCelect og undirbúningur lyfsins fyrir ígræðslu
  - Áætlun um eftirfylgni við sjúklinga
  - Endurhæfing sem mælt er með
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## **A. ÁLETRANIR**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**

**Hvítít ílát með skrúfuðu loki**

**1. HEITI LYFS**

ChondroCelect 10.000 frumur/míkrólítra vefjadreifa

Auðkennandi lífvænar brjósksfrumur úr sjúklingi ræktaðar *ex vivo* sem tjá tiltekin merkíprótein.

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas með lyfinu inniheldur 4 milljónir samgena (autologous) brjósksfrumna í 0,4 ml frumudreifu, sem samsvarar styrkleika upp á 10.000 frumur/míkrólítra.

**3. HJÁLPAFENI**

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Vefjadreifa

1 tilraunaglas með 1, 2 eða 3 hylkjum (x 0,4 ml)

Hettuglósín eru seld með íhlutum fyrir skurðaðgerð (ein dauðhreinsuð 1 ml sprauta, einn 18G æðaleggur og tvö stykki af Vicryl 6,0)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til ígræðslu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Eingöngu til samgena notkunar.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {DD mánuður YYYY} kl. {klst.} CET (Mið-Evróputími)

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við hitastig frá 15°C – 25°C.



Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglösin með lyfinu inni í tilraunaglasinu og í flátinu með plastskrúfulokinu til varnar gegn ljósi og örveru/sveppasmiti.

Látið hettuglasið með lyfinu ekki verða fyrir geislun (röntgengeislar).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

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

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

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/563/001

**13. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot{lotunúmer}

Númer sjúklings (Pt N°) {númer sjúklings}

Upphafsstafir sjúklings (Pt initials) {upphafsstafir sjúklings}

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Tilraunaglas**

**1. HEITI LYFS**

ChondroCelect 10.000 frumur/míkrólítra vefjadreifa.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {DD mánuður YYYY} kl. {klst.} CET

**4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot {lotunúmer}

Pt N° {númer sjúklings}

Pt Initials {upphafsstafir sjúklings}

**5. INNIHALD TILGREINT SEM PYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1, 2 eða 3 hylki x 0,4 ml

**6. ANNAD**

Einungis til samgena notkunar.

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Hettuglas**

**1. HEITI LYFS**

ChondroCelect

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP {DD mánuður YYYY} kl. {klst.} CET

**4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot {lotunúmer}

Pt N° {númer sjúklings}

Pt Initials {upphafsstafir sjúklings}

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,4 ml

**6. ANNAD**

Einungis til samgena notkunar.

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ChondroCelect 10.000 frumna/míkrólítra vefjadreifna

Auðkennandi lífvænar brjósksfrumur úr sjúklingi ræktaðar *ex vivo* sem tjá tiltekin merkíprótín.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, skurðlæknisins eða sjúkraþjálfarans ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, skurðlækninn eða sjúkraþjálfarann vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ChondroCelect og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ChondroCelect
3. Hvernig nota á ChondroCelect
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ChondroCelect
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um ChondroCelect og við hverju það er notað

ChondroCelect samanstendur af samgena ræktuðum brjósksfrumum. Þær eru ræktaðar frá litlu sýni af brjósksfrumum (vefsýni) sem var tekið úr hné þínu.

- **Samgena** þýðir að þínar eigin frumur eru notaðar til þess að framleiða ChondroCelect.
- **Brjósks** er vefur sem er til staðar í hverjum lið. Brjóskið verndar beinaendana og leyfir liðunum að hreyfast mjúklega.

ChondroCelect er notað til viðgerða á einstökum skemmdum sem valda einkennum í brjóska lærleggshöfuðs í hné í fullorðnum. Brjóskskemmd getur orsakast af bráðu slysi, til dæmis falli. Hún getur einnig orsakast af endurteknum áverka svo sem vegna yfirþyngar eða af langtíma röngu þyngdarálagi á hné sem orsakast af aflögun hnésins.

- **Lærleggshöfuðið** er endi lærleggsins, og myndar hluta af hné þínu.

#### 2. Áður en byrjað er að nota ChondroCelect

##### Ekki má nota ChondroCelect:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða fyrir blóðvökva úr nautgripum.
- ef þú þjáist af slitgigt á háu stigi í hné.
- ef þú ert með vaxtarplötu í hnénu sem hefur ekki að fullu lokast.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum, skurðlækninum eða sjúkraþjálfaranum áður en ChondroCelect er notað.

- Ef þú hefur sögu um bráða- eða nýlegar sýkingar í liðum eða beinum, skal fresta aðgerð þangað til að staðfest er að þú hafir náð þér.
- Ekki er almennt mælt með notkun ChondroCelect þegar um offitu er að ræða (þ.e. líkamsmassastuðul (BMI) hærra en 30) þar sem slíkt gæti stefnt árangri meðferðarinnar í hættu. Skurðlæknirinn mun gefa þér nánari upplýsingar.

- Ekki er mælt með ChondroCelect til viðgerðar á brjóskskemmdum annarsstaðar en á lærleggshöfði.
- ChondroCelect skal ígrætt í hné sem er að öðru leyti heilbriggt. Þetta þýðir að önnur hnévandamál eins og skemmdir á liðböndum í hné eða liðþófa þarf að laga áður eða um leið og ígræðsla með ChondroCelect fer fram.
- Þú skalt hefja aftur líkamsæfingar í samræmi við endurhæfingaráætlun þá sem mælt hefur verið með af sjúkrahjálfa. Of snemmbær og ákøf líkamsþjálfun getur stefnt vefjaígræðslunni og framtíðar klínískum árangri ChondroCelect í hættu.

#### Önnur tilvik þegar ekki er hægt að framleiða ChondroCelect

Jafnvel þótt skurðlæknirinn hafi þegar tekið lítið sýni af brjósksfrumum (vefsýni) sem þarf til að framleiða lyfið, er mögulegt að ekki verði hægt að meðhöndla þig með ChondroCelect. Þetta gildir ef vefsýnið er ekki af nægum gæðum til að framleiða ChondroCelect, eða það getur gerst í sumum tilvikum, að ekki sé hægt að rækta frumurnar í rannsóknarstofu eða þá að frumur uppfylli ekki gæðakröfur eftir ræktun. Í slíkum tilvikum verður skurðlæknir þinn látinn vita og gæti hann þá þurft að velja önnur meðferðarúrræði fyrir þig.

#### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun ChondroCelect fyrir börn og unglunga undir 18 ára aldri.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða ChondroCelect**

Látið lækninn eða sjúkrahjálfa vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Öryggi notkunar ChondroCelect samtímis öðrum lyfjum hefur ekki verið rannsakað.

Fáðu leiðbeiningar hjá lækni þínum um hvaða verkjalyf þú mátt nota.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki hefur verið sýnt fram á örugga notkun ChondroCelect á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Ekki er mælt með ChondroCelect fyrir konur á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Vinsamlegast láttu lækninn þinn vita ef þú ert þunguð eða telur þig geta verið þunguð.

#### **Akstur og notkun véla**

Skurðaðgerðin hefur mikil áhrif á hæfni þína til að aka og nota vélar. Akstur bifreiða og stjórnun véla getur verið takmörkuð meðan á endurhæfingu stendur og fylgja skal ráðum læknis þíns, skurðlæknis eða sjúkrahjálfa í hvívetna.

### **3. Hvernig nota á ChondroCelect**

Einungis bæklunarskurðlæknir á sjúkrahúsi getur ávísað og framkvæmt ígræðslu á ChondroCelect.

Meðferð með ChondroCelect er tveggja þrepa meðferð

#### **Heimsókn 1: mat á brjóskskemmd og vefsýni tekið**

Í fyrstu heimsókn kannar skurðlæknirinn brjóskskemmdir þínar með könnunaraðgerð (liðspeglun).

Liðspeglun er framkvæmd í gegnum mjög lítinn skurð á húðinni og notaður er grannur kíkir (liðkíkir) til að skoða hnéð að innan. Ef skurðlæknirinn ákveður að meðhöndlun með ChondroCelect er við hæfi, mun hann/hún taka örlítið brjósksfrumusýni (vefsýni) úr hné þínu. Þetta brjósksfrumusýni verður síðan notað til gerðar á ChondroCelect.

Það tekur að minnsta kosti fjórar vikur að aðgreina og rækta frumurnar til gerðar á ChondroCelect.

#### **Heimsókn 2: ChondroCelect ígræðsla**

Brjósksfrumurnar eru græddar í brjóskskemmdina í opinni skurðaðgerð á hné. Þetta kallast ígræðsla eigin brjósksfrumna (autologous chondrocyte implantation ACI). Tilgangurinn er að gera við skemmdina með heilbrigðu og starfandi brjóski þegar til lengri tíma er lítið.

Til þess að halda brjósksfrumunum á sínum stað er lífræn himna saumuð yfir skemmdina.

### **Endurhæfing**

Eftir skurðaðgerð munt þú þurfa að fylgja endurhæfingaráætlun í u.þ.b. ár til að leyfa hnénu að gróa vel. Læknir þinn eða sjúkraþjálfari mun gefa þér nánari upplýsingar um endurhæfinguna.

**Það er mjög mikilvægt að þú farir nákvæmlega eftir leiðbeiningum læknis þíns og/eða sjúkraþjálfara. Ef þú fylgir ekki meðferðaráætlun geta líkurnar á því að aðgerðin misheppnist aukist.**

Gæta skal mikillar varúðar þegar hnéð er beygt og þegar þungi er settur á hið meðhöndlaða hné. Á meðan á endurhæfingu stendur mun hæfileiki hnésins til að bera þunga aukast smátt og smátt, eftir líkamsþyngd þinni og stærð brjóskskemmdar. Til að vernda hnéð munt þú þurfa að ganga með hulsu.

Leitið til læknis eða sjúkraþjálfara ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir ChondroCelect ígræðslu eru aukaverkanir sem tengjast opinni skurðaðgerð á hné. Almenn séð er um vægar aukaverkanir að ræða sem hverfa á nokkrum vikum eftir skurðaðgerð.

Þú getur borið kennsl á flestar liðtengdar aukaverkanir ef þú ert með einkenni eins og sársauka, smelli, marr, læst hné, bólgu, takmarkanir á hreyfigetu og stírðleika í hné. Láttu lækni þinn vita undir eins ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.

**Mjög algengar aukaverkanir** (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10) eru: liðverkur, ofvöxtur í brjósksfrumum, marrandi eða smellandi tilfinning þegar hnéð er beygt (liðmarr), og liðbólga.

**Algengar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100) eru: skert hreyfigeta í hné (bandvefsaukning, skert beygigeta hnjáliðar, almenn skert hreyfigeta), of mikið af liðvökva í hnjálið, læsing hnjáliðar, bólgu í hné (liðbólga, belgmein, hálahimnubólga), belgur fullur af vökva í hnénu (beinbelgur, hálabelgur), bólga í beinum, brjóskskvilli, góðkynja beinvöxtur (útgöddun), blóð í liðnum (liðblæðing), óstöðugleiki í lið, stírðleiki liðar, liðmús, kraftminni vöðvi (vöðvarýrnun, Trendelenburg einkenni), slitgigt, sinakvilli, sinarbólga, sár grær illa, meðferð misheppnast, erfiðleikar við gang, ofurnæmi á ígræðslustað, útlímabjúgur, sóthiti, fylgikvillar í sári eftir aðgerð sýking í sári (þ.m.t. heimakoma), roði, vöxtur yfir ör, kláði, verkur í öri, húð losnar úr sári, seytlun vökva úr sári, los á ígræðslu eða himnu, meiðsli (brjósksmeiðsli, liðmeiðsli), blóðkökkur í djúplægum æðum í fæti (djúpæða-segamyndun), stórt mar, grunnlæg bláæðabólga, ógleði, sársauki eða taugakvilli (sársauki í útlímum, taugakvilli í úttaugakerfi, brunakennd (CRPS), taugakvilli í ósjálfráða taugakefinu), aðsvif, öndurnarstöðvun, liðspeglun.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000) eru: kvíði, ofurnæmi í húð eða í augum, mígreni, vægt heilaáfall, fita fer inn í blóðrásina (blóðreksstífla vegna fitu), blóðtappi og bólga í bláæð (segabláæðabólga), stífla í lungnaslagæð, kláði í öri, sársauki í framhlið hnés (brjósksmeyra), niðurbrot vefja í hné (visnun), óþægindi, krónísk bólga (hnúðabólga/hnúðaskemmd).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða sjúkraþjálfarann vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ChondroCelect

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og á hettuglasinu á eftir EXP.

Geymist við hitastig frá 15°C – 25°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið með lyfinu inni í tilraunaglasinu og í ílátinu með plasticskrúfulokinu til varnar gegn ljósi og örveru/sveppasmiti.

Geislið ekki

Þar sem þetta lyf verður notað við hnéskurðaðgerð þína, ber starfsfólk sjúkrahússins ábyrgð á því að lyfið hafi verið rétt geymt bæði fyrir og á meðan á notkun stendur, auk þess sem sjúkrahúsið ber ábyrgð á réttri förgun lyfsins.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ChondroCelect inniheldur

- Virka innihaldsefnið í ChondroCelect samanstendur af meðferðarskammti af lífvænum brjóskfrumum sem ræktaðar hafa verið úr sjúklingi í hettuglösnum sem innihalda 4 milljónir frumna í 0,4 ml, sem samsvarar styrkleika upp á 10.000 frumur/míkrólítra.
- Hitt innihaldsefnið er dauðhreinsað, jafnað Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), sem er vökvi sem inniheldur amínósýrur, vítamín, sölt og kolvetni gerð til þess að geyma frumurnar í hettuglasinu.

### Lýsing á útliti ChondroCelect og pakkningastærðir

ChondroCelect er frumudreifa (vökvi) fyrir ígræðslu vefjalyfs. Frumunum er haldið lifandi í litlu dauðhreinsuðu hettuglasi. Lyfið er innpakkað í nokkrum einingum umbúða sem tryggja dauðhreinsun og stöðugt hitastig í 48 klst. ef lyfið er geymt við stofuhita.

Hver pakkning inniheldur einstaklingsmiðaðan meðferðarskammt sem samanstendur af 1 til 3 hettuglösnum, og fer það eftir þeim fjölda frumna sem þarf til að meðhöndla hina sérstöku stærð skemmdarinnar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:  
TiGenix N.V.  
Romeinse straat 12/2  
3001 LEUVEN  
Belgía  
+32 16 39 60 60  
+32 16 39 60 70  
[info@tigenix.com](mailto:info@tigenix.com)

Framleiðandi:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



#### **Viðauki IV**

**Ástæður fyrir viðbótar endurnýjun markaðsleyfis**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Ástæður fyrir viðbótar endurnýjun markaðsleyfis

Byggt á þeim gögnum sem hafa orðið tiltæk síðan markaðsleyfi var upphaflega veitt, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af ChondroCelect sé enn hagstætt, en telur jafnframt nauðsynlegt að vandlega sé fylgst með öryggissniði lyfsins af eftirfarandi ástæðum:

Einungis 907 sjúklingar hafa verið útsettir fyrir lyfinu fram til þessa, þar með taldir sjúklingar meðhöndlaðir með ChondroCelect innan klínískra prófana sem voru framkvæmd til að styðja við markaðsleyfi ChondroCelect. Reynsla eftir markaðssetningu, með tilliti til fjölda sjúklinga, þ.e. 444 sjúklinga, og þess að eftirfylgni er ennþá afar takmörkuð, gefur ekki tilefni til þess að endurnýjun markaðsleyfis verði veitt án tímatakmarkana.

CHMP ákvað að markaðsleyfishafi skuli halda áfram að skila inn árlegu mati á öryggi lyfs (PSUR).

Þar af leiðir, á grundvelli öryggissniðs ChondroCelect, þar sem gerð er krafa um árleg skil á mati á öryggi lyfs (PSUR), telur CHMP að markaðsleyfishafi skuli skila inn einni viðbótar beiðni um endurnýjun markaðsleyfis að 5 árum liðnum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi