

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ChondroCelect 10 000 cellule/microlitro sospensione per impianto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse *ex vivo* ed esprimenti proteine marker specifiche.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino contiene 4 milioni di cellule autologhe di cartilagine umana in 0,4 ml di sospensione, corrispondenti a una concentrazione di 10 000 cellule/microlitro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per impianto.

Prima della risospensione, le cellule si presentano come un deposito sul fondo del contenitore formando uno strato biancastro, mentre l'eccipiente ha l'aspetto di un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV, *International Cartilage Repair Society* [ICRS]) negli adulti. Possono essere presenti lesioni cartilaginee asintomatiche concomitanti (grado I o II, ICRS). La dimostrazione dell'efficacia si basa su uno studio controllato randomizzato che valuta l'efficacia di Chondrocelect nei pazienti con lesioni tra 1 e 5 cm².

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ChondroCelect deve essere somministrato esclusivamente in ambito ospedaliero, da un chirurgo appositamente qualificato. ChondroCelect è destinato esclusivamente ad uso autologo e deve essere somministrato in associazione a "debridement" (preparazione della sede della lesione), un sigillante fisico della lesione (sistemazione di una membrana biologica, preferenzialmente una membrana di collagene) e in associazione a riabilitazione.

Posologia

La quantità di cellule da somministrare dipende dalla grandezza (superficie in cm²) della lesione cartilaginea. Ogni confezione contiene la dose prevista per un singolo trattamento, con un numero di cellule sufficiente a trattare la superficie predefinita della lesione, misurata in sede di prelievo bioptico. La dose raccomandata di ChondroCelect è di 0,8 fino a 1 milione di cellule/cm², pari a 80 fino a 100 microlitri di prodotto/cm² della lesione.

Popolazione anziana

L'uso di ChondroCelect non è stato studiato in questa fascia d'età.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) non sono state stabilite.

Pertanto l'uso di ChondroCelect non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione

Per impianto.

ChondroCelect è destinato ad essere usato esclusivamente per la riparazione autologa della cartilagine e viene somministrato ai pazienti nel corso di una procedura di impianto di condrociti autologhi (ACI).

L'impianto di ChondroCelect deve essere eseguito per via artroscopica in condizioni sterili; la sede della lesione deve essere preparata prima dell'intervento e, per assicurare l'impianto, deve essere posto un sigillante (membrana biologica). Prima di fissare la membrana e impiantare le cellule si deve ottenere emostasi completa a livello dell'articolazione. Durante la procedura di impianto di condrociti autologhi è importante che sia garantito un buon contatto diretto delle cellule impiantate con il fondo del difetto, dato che tale contatto è di importanza essenziale per una rigenerazione tissutale ottimale. Negli studi clinici condotti con ChondroCelect è stato impiegato come membrana biologica un lembo (flap) periostale. Pubblicazioni scientifiche hanno mostrato che membrane di collagene comunemente reperibili in commercio possono essere usate in alternativa al periosteo nella procedura ACI. Tuttavia, ChondroCelect non è stato valutato in studi clinici in associazione con l'uso di membrane di collagene, anche se una membrana di collagene reperibile in commercio è stata usata in soggetti trattati con ChondroCelect durante programmi per uso compassionevole. I dati di sicurezza ottenuti in questi pazienti non evidenziano particolari motivi di preoccupazione, e confermano una minore incidenza dell'ipertrofia, come suggerito dalla letteratura scientifica sull'uso delle membrane di collagene rispetto al periosteo.

Una variante tecnica della procedura ACI è il metodo della semina cellulare, che consiste nel seminare le cellule su una membrana di collagene prima dell'impianto. In questa tecnica, è richiesta una buona fissazione usando punti di sutura sui margini della membrana di collagene, al fine di garantire un contatto diretto delle cellule impiantate con il letto del difetto. L'uso della sola colla di fibrina, invece dei punti di sutura, per fissare l'impianto non è raccomandato.

L'impianto deve essere seguito da un programma di riabilitazione adeguato della durata di circa un anno, secondo le raccomandazioni del medico (vedere paragrafo 4.4).

Nel manuale dell'utente di ChondroCelect sono riportate informazioni tecniche dettagliate sulle procedure associate a questa tecnica di impianto.

Per informazioni sulla preparazione e la manipolazione di ChondroCelect vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o al siero bovino.

ChondroCelect non deve essere impiegato in caso di osteoartrite di stadio avanzato del ginocchio.

Pazienti con chiusura incompleta del piatto di accrescimento dell'epifisi femorale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

ChondroCelect è un prodotto autologo e non deve essere somministrato ad altri pazienti in nessuna circostanza.

L'uso del prodotto in pazienti con una storia acuta o recente di infezioni ossee o articolari deve essere posticipato fino alla piena guarigione documentata.

Precauzioni d'impiego

Problemi concomitanti a carico del ginocchio come osteoartrite precoce, osteocondrite dissecante del ginocchio (OCD), instabilità del ginocchio, lesioni cartilaginee in sedi diverse rispetto al condilo femorale, lesioni dei legamenti del ginocchio o del menisco, malallineamento varo o valgo (distribuzione anormale del peso nel ginocchio) e infiammazione articolare sono potenziali fattori di complicazione. Nello studio cardine di ChondroCelect i pazienti affetti da queste comorbidità a carico del ginocchio sono stati esclusi dal

trattamento. I problemi concomitanti al ginocchio devono essere corretti prima, se possibile, o perlomeno al più tardi all'epoca dell'impianto di ChondroCelect.

Nello studio cardine non è emersa alcuna influenza dell'indice di massa corporea (BMI) sul buon esito dell'impianto ma studi bibliografici dimostrano che un BMI superiore a 30 può compromettere il successo della procedura.

Riabilitazione

Dopo l'impianto il paziente deve seguire un programma adeguato di riabilitazione e iniziare la fisioterapia secondo le raccomandazioni del medico. Sono state elaborate istruzioni appropriate per la riabilitazione in base alla sede e alla grandezza della lesione e al profilo del paziente. Un'attività fisica troppo vigorosa e prematura può compromettere l'innesto e la durata dei benefici clinici offerti da ChondroCelect. Pertanto, per evitare danni precoci che potrebbero causare il rigetto del trapianto, il ginocchio sottoposto a cura deve essere protetto in base alle raccomandazioni elencate nel programma di riabilitazione adeguato.

Informazioni dettagliate sul programma adeguato di riabilitazione sono contenute nel manuale dell'utente di ChondroCelect.

Casi in cui ChondroCelect non può essere fornito

In alcuni casi è possibile che i condrociti originari del paziente non si possano espandere in coltura o che i criteri di rilascio del prodotto non risultino soddisfatti a causa di una biopsia di bassa qualità, delle caratteristiche del paziente o di difetti di produzione. Può quindi accadere che ChondroCelect non possa essere consegnato al chirurgo. Quest'ultimo sarà informato il prima possibile per permettergli di selezionare un trattamento alternativo per il paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le colle di fibrina sono usate di routine nelle procedure ACI per sigillare i margini esterni e migliorare l'impermeabilità nel comparto della membrana biologica usata per coprire la lesione. Non si raccomanda l'uso di colla di fibrina all'interno del fondo del difetto della cartilagine, perché ciò può dar luogo a un esito significativamente peggiore (vedere paragrafo 5.3). I prodotti sigillanti a base di fibrina presentano differenze significative per quanto riguarda la composizione quantitativa e qualitativa. Sono stati eseguiti studi di interazione in vitro con una colla di fibrina disponibile in commercio contenente aprotinina (un inibitore della fibrinolisi di origine bovina). Gli studi hanno dimostrato che l'uso di questo tipo di sigillante a base di fibrina in associazione con ChondroCelect è sicuro. Non sono stati eseguiti studi di interazione su altri tipi di colla di fibrina. Tuttavia l'uso di un altro tipo di colla di fibrina in concomitanza con un inibitore sintetico della fibrinolisi (acido tranexamico) nello studio clinico cardine non ha rivelato alcun segnale di rischio.

Gli antidolorifici devono essere utilizzati secondo le indicazioni del chirurgo responsabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati clinici limitati su gravidanze esposte. Gli studi convenzionali di tossicità della riproduzione e dello sviluppo non sono considerati pertinenti, data la natura e l'uso clinico a cui è destinata la terapia con cellule autologhe. Poiché ChondroCelect è usato per riparare una lesione della cartilagine del ginocchio ed è impiantato secondo la procedura ACI usando tecniche chirurgiche a cielo aperto, il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Allattamento

Non vi sono dati sull'uso di ChondroCelect durante l'allattamento. Data la natura locale di ChondroCelect non sono previste reazioni avverse sui lattanti. Occorre ponderare se interrompere l'allattamento tenendo conto dei possibili benefici del trattamento per la madre e del possibile rischio per il neonato.

Fertilità

Non vi sono dati sui possibili effetti del trattamento con ChondroCelect sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché la procedura d'impianto prevede un intervento chirurgico, l'impianto con ChondroCelect altera notevolmente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante la riabilitazione successiva al trattamento con ChondroCelect i pazienti devono fare riferimento al chirurgo responsabile e attenersi scrupolosamente alle sue istruzioni.

Durante il periodo di riabilitazione possono essere imposte restrizioni alla guida di veicoli e all'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

In uno studio controllato randomizzato eseguito nella popolazione bersaglio, 51 pazienti sono stati trattati con ChondroCelect. Per assicurare l'impianto in questi pazienti è stato usato un lembo periostale.

Si sono verificate reazioni avverse nel 78,4% dei soggetti in un periodo di follow-up postoperatorio di 36 mesi.

Correlate a ChondroCelect:

- artralgia
- ipertrofia cartilaginea
- crepitazione articolare
- effusione articolare
- fallimento del trattamento
- delaminazione

Le reazioni avverse elencate sono quelle che si sono verificate più di frequente e il fallimento del trattamento e la delaminazione erano le più gravi.

Correlate all'intervento chirurgico al ginocchio

- gonfiore articolare (postoperatorio)
- artralgia
- piressia
- artrofibrosi
- limitazione del movimento del ginocchio

Si prevedeva che la maggior parte delle reazioni avverse riferite fossero correlate alla procedura chirurgica a cielo aperto. Queste reazioni erano generalmente di lieve entità e scomparivano nelle settimane successive all'intervento.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo Classificazione per sistema e organo, e per frequenza.

La frequenza è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistema e organo	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ fino a $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$
Patologie vascolari		Trombosi venosa profonda, ematoma,	Embolia adiposa, tromboflebite

Classificazione per sistema e organo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 fino a < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000 fino a < 1/100
		flebite superficiale	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Apnea	Embolia polmonare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Prodotto terapeutico inefficace, disturbo dell'andatura, guarigione parziale, ipersensibilità nella sede dell'impianto, edema periferico, piressia	Atrofia, fastidio, lesione granulomatosa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Complicazione dell'innesto, delaminazione dell'innesto, lesione cartilaginea, lesione, lesione articolare, reazione nella sede dell'intervento	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, ipertrofia cartilaginea, crepitazione articolare, gonfiore articolare	Artrofibrosi, restrizione del movimento articolare, effusione articolare, blocco articolare, artrite, artropatia, ciste ossea, gonfiore osseo, borsite, condropatia, esostosi, emartrosi, instabilità articolare, rigidità articolare, corpo libero nell'articolazione, diminuzione della mobilità, atrofia muscolare, osteoartrite, ciste sinoviale, sinovite, disturbo tendineo, tendinite	Condromalacia, gonartrosi
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia autonoma, sindrome da dolore regionale complesso, dolore alle estremità, neuropatia periferica, sincope, segno di	Iperestesia, emicrania, fotofobia, attacco ischemico transiente

Classificazione per sistema e organo	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 fino a < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000 fino a < 1/100
		Trendelenburg	
Esami diagnostici		Artroscopia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Infezione della ferita, erisipela, eritema, cicatrice ipertrofica, complicazioni alla ferita postoperatorie, prurito, dolore in corrispondenza della cicatrice, deiscenza della ferita chirurgica, secrezione dalla ferita	Cicatrice pruriginosa
Disturbi psichiatrici			Ansia
Patologie gastrointestinali		Nausea	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Artrofibrosi

Nei pazienti reclutati nel programma di uso compassionevole è stata osservata una maggiore incidenza di artrofibrosi e riduzione del movimento articolare in un sottogruppo di soggetti con lesione patellare (8,2% e 13,1% rispettivamente) rispetto a soggetti con lesioni non patellari (0,6% e 2,6% rispettivamente).

Ipertrofia cartilaginea

Per sigillare la lesione nella maggioranza dei 370 pazienti inclusi nel programma per uso compassionevole è stata usata una membrana di collagene invece di un lembo periostale. Stando alla letteratura corrente, si può ridurre l'incidenza di ipertrofia della cartilagine usando una membrana di collagene anziché un lembo periostale per coprire la sede della lesione (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Nei casi in cui per sigillare la sede della lesione è stata usata una membrana di collagene dopo l'applicazione di ChondroCelect, l'incidenza di ipertrofia della cartilagine è risultata pari a 1,8%, contro il 25% registrato nello studio randomizzato e controllato ordinario.

Sinovite e lesioni dell'osso subcondrale sono state segnalate in modelli animali e vi sono possibili rischi con l'uso di ChondroCelect.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per i disturbi del sistema muscolo scheletrico, codice ATC: M09AX02

Non sono stati eseguiti studi farmacodinamici convenzionali per ChondroCelect.

Efficacia clinica

L'efficacia di ChondroCelect è stata esaminata in uno studio multicentrico di fase III randomizzato e controllato (TIG/ACT/01/2000), e nei primi due anni della sua fase di estensione durata 4 anni (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect è stato messo a confronto con la tecnica di microfrattura nella riparazione di lesioni sintomatiche cartilaginee singole di condili femorali del ginocchio. Cinquantun pazienti sono stati trattati con ChondroCelect e 61 pazienti sono stati sottoposti a microfrattura. I criteri di inclusione nello studio sono stati soddisfatti da pazienti di età compresa tra 18 e 50 anni che avevano subito una lesione sintomatica cartilaginea singola a carico dei condili femorali con dimensioni tra 1 e 5 cm². I pazienti potevano essere sia nuovi ad ogni forma di trattamento oppure essere già stati sottoposti in precedenza ad artroscopia o altre procedure di riparazione chirurgica. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con lesioni alla cartilagine del comparto patellofemorale (OCD), con profondità della lesione superiore a 0,5 cm, con precedente trapianto di menisco e precedente mosaicoplastica o microfrattura nei 12 mesi antecedenti lo studio. I pazienti dovevano impegnarsi a partecipare attivamente a un rigido protocollo di riabilitazione e a un programma di follow-up.

Il tempo mediano trascorso dall'episodio della lesione al ginocchio era leggermente più lungo nel gruppo trattato con ChondroCelect che in quello sottoposto a microfrattura (2,0 anni contro 1,6 anni). Un maggior numero di pazienti nel gruppo trattato con ChondroCelect rispetto a quelli sottoposti a microfrattura aveva avuto una precedente operazione al ginocchio (88% contro 77%). Nel gruppo trattato con ChondroCelect, il 77% dei pazienti presentava una lesione al condilo mediale e il 23% una lesione al condilo laterale.

L'esame istologico della biopsia eseguita a distanza di 12 mesi sull'area trattata ha evidenziato un maggior grado di riparazione strutturale nel braccio trattato con ChondroCelect rispetto al braccio trattato con microfrattura. Si è riscontrato un miglioramento continuo fino a 36 mesi nell'indicatore di esito clinico KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) per i due bracci del trattamento. Pur non avendo i risultati stimanti raggiunto una valenza statistica, il beneficio stimato è stato più elevato nel gruppo ChondroCelect. In questo particolare punto temporale sono stati valutati 41 pazienti nel braccio trattato con ChondroCelect e 49 nel braccio sottoposto a microfrattura. I pazienti in cui erano trascorsi meno di 3 anni dall'instaurarsi dei sintomi (n=27 nel braccio trattato con ChondroCelect e n=32 nel braccio sottoposto a microfrattura) hanno tratto maggior beneficio da ChondroCelect. Nei pazienti in cui era trascorso un tempo più lungo dall'instaurarsi dei sintomi non si sono manifestate differenze evidenti tra i 2 gruppi. È stato eseguito un reintervento sulla lesione trattata per delaminazione dell'innesto o scollamento del periostio in 2 pazienti su 51 a 36 mesi di distanza dall'impianto con ChondroCelect rispetto a 7 pazienti su 61 sottoposti a microfrattura, con un quadro di riparazione della cartilagine generalmente insufficiente o inadeguato.

Dopo il periodo di follow-up di 5 anni, sono stati valutati 37 pazienti nel braccio ChondroCelect e 40 nel braccio delle microfratture. Nel complesso, il rilevante beneficio clinico dell'impianto di ChondroCelect osservato dopo 36 mesi rispetto al basale si è mantenuto fino a 60 mesi dopo il trattamento. In quel momento della valutazione, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nel beneficio clinico fra ChondroCelect e tecnica delle microfratture. Nel sottogruppo di pazienti con recenti sintomi di insorgenza (<3 anni), il beneficio clinico di ChondroCelect rispetto alle microfratture è stato significativamente maggiore, confermando i risultati a 36 mesi dopo il trattamento. Nei pazienti nei quali l'insorgenza dei sintomi risaliva a più tempo addietro, entrambi i trattamenti hanno avuto prestazioni simili. Sette dei pazienti trattati con ChondroCelect hanno richiesto un re-intervento, rispetto a 10 pazienti nel gruppo delle microfratture. Il fallimento del trattamento nel gruppo trattato con ChondroCelect era in genere correlato alla delaminazione dell'innesto.

I pazienti con lesioni più ampie di 5 cm² sono stati trattati unicamente nell'ambito di programmi per uso compassionevole. I dati sulla sicurezza ottenuti in questi pazienti non suscitano particolari motivi di preoccupazione. Si prevede di raccogliere in futuro altri dati clinici in soggetti con lesioni di maggiori dimensioni.

Sedici pazienti sotto i 18 anni di età sono stati trattati con ChondroCelect nell'ambito di programmi per uso compassionevole. In questi pazienti non sono stati individuati segnali di rischio specifici. Se, in base alla valutazione del rapporto rischi/benefici da parte del chirurgo responsabile, si intende considerare il trattamento di pazienti sotto i 18 anni di età, deve essere prestata particolare attenzione ad assicurarsi che la piastra di crescita sia completamente chiusa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il prodotto è destinato all'impianto locale.

Per la natura e l'uso clinico cui è destinato ChondroCelect gli studi convenzionali su farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione non sono pertinenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici basati sull'impianto di cellule cartilaginee espanse in capre e topi non ha rivelato particolari rischi per l'uomo.

Negli studi eseguiti su capre sono stati osservati leggeri segni di sinovite nella maggioranza degli animali, inclusi i controlli, a distanza di 10 settimane dopo l'intervento. L'infiammazione si è risolta col tempo e i parametri sono ritornati ai livelli base lasciando solo in alcuni animali segni molto leggeri e localizzati di sinovite. Nonostante si reputi che queste reazioni siano per lo più collegate all'intervento, non si può completamente escludere un possibile coinvolgimento dei condrociti espansi.

In uno studio eseguito su pecore, la maggioranza degli animali ha mostrato una penetrazione delle cellule trapiantate nell'osso subcondrale; in due di questi casi si è osservata penetrazione completa del midollo osseo sottostante. Questo risultato potrebbe essere collegato all'incapacità di operare una graduale ripresa del carico in condizioni non supportanti le forze di carico nel periodo postoperatorio e non può quindi essere pienamente estrapolato in quanto tale da questi modelli alla situazione nell'uomo.

Una variante tecnica della procedura ACI è il metodo della semina cellulare, che consiste nel seminare le cellule su una membrana di collagene prima dell'impianto. Da uno studio preclinico condotto con modello caprino ortotopico è emerso che questa tecnica fornisce risultati paragonabili alla tecnica di Brittberg, purché si ottenga una buona fissazione tramite punti di sutura sui margini della membrana di collagene. L'uso di colla di fibrina sul fondo del difetto al posto dei punti di sutura per fissare l'impianto ha infatti portato a scadenti risultati globali, indicando la necessità di un contatto diretto delle cellule impiantate con il letto del difetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mezzo di coltura Dulbecco modificato (DMEM) (contenente amminoacidi, vitamine, sali e carboidrati).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

48 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 15°C e 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere il flaconcino o i flaconcini nel tubo falcon dentro il contenitore esterno con tappo di plastica a vite per proteggere il medicinale dalla luce e dalla contaminazione di batteri/funghi.

Non esporre a irradiazione radioattiva (raggi X).

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

ChondroCelect è fornito sotto forma di dose per un trattamento singolo (tubo falcon), contenuta in un numero di flaconcini di vetro tipo I da 1 ml compreso tra 1 e 3. Ogni flaconcino contiene 0,4 ml di una sospensione di cellule autologhe di cartilagine umana ed è chiuso da un tappo di clorobutile e da un sigillo di alluminio.

I flaconcini sono posti in un tubo falcon sterile con tappo di plastica a vite.

Il tubo falcon è collocato in un contenitore con tappo di plastica a vite assieme a materiale chirurgico (una siringa sterile da 1 ml, un catetere intravenoso 18G, due pezzi di materiale da sutura in Vicryl 6.0) e un apparecchio di monitoraggio della temperatura.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ChondroCelect è destinato esclusivamente ad uso autologo. Prima di eseguire l'impianto occorre controllare che il nome del paziente corrisponda ai dati identificativi del paziente/donatore sui documenti della fornitura e sul flaconcino del prodotto.

Prima della somministrazione, ChondroCelect deve essere risospeso dando dei colpetti leggeri al flaconcino per riportare le cellule in sospensione.

ChondroCelect non deve essere sterilizzato. Se il flaconcino di ChondroCelect è danneggiato o la sua sterilità è stata compromessa, il prodotto non deve essere usato e deve essere restituito a TiGenix.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/563/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 22 agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che il medicinale venga distribuito unicamente alle aziende sanitarie che rispondono ai criteri descritti nel piano di gestione del rischio.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Sistema di farmacovigilanza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio. Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, prima della distribuzione del prodotto ad una particolare azienda sanitaria, deve assicurarsi che tutti i medici e gli altri operatori sanitari che manipolano e somministrano ChondroCelect od i suoi componenti, oltre a coloro che si occupano del follow-up dei pazienti trattati con ChondroCelect all'interno dell'azienda sanitaria, seguano la formazione prevista nel programma formativo descritto nel piano di gestione del rischio.

Il programma educativo per gli operatori sanitari contiene i seguenti moduli:

- Materiale formativo per chirurghi.
- Materiale formativo per altri operatori sanitari.
- Consenso informato per i pazienti che deve essere firmato prima del trattamento con ChondroCelect.

Il materiale formativo per i chirurghi deve contenere i seguenti messaggi chiave e moduli:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Procedura per il prelievo della biopsia.
- Checklist chirurgica da completare in sala operatoria all'atto della prima incisione, a conferma dell'esattezza del paziente, dell'esattezza del prodotto, della correttezza del lato dell'impianto e del tipo di membrana biologica e sigillanti di fibrina da usare nella procedura.
- Procedura di impianto tramite artrotomia della articolazione del ginocchio.
- Protocollo di follow-up.

Il materiale formativo per gli altri operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave e moduli:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Necessità di effettuare un esame diagnostico dei donatori ricorrendo a un questionario per i pazienti e test di laboratorio per l'epatite C, l'epatite B, HIV e la sifilide.
- Trattamento del prelievo della biopsia.
- Manipolazione di ChondroCelect e la sua preparazione per l'impianto.
- Programma di follow-up dei pazienti.
- Fisioterapia consigliata.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Non applicabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO O SECONDARIO

Contenitore con tappo a vite bianco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ChondroCelect 10 000 cellule/microlitro sospensione per impianto.

Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse *ex vivo* ed esprimenti proteine marker specifiche.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 4 milioni di cellule autologhe di cartilagine umana in 0,4 ml di sospensione, corrispondenti a una concentrazione di 10 000 cellule/microlitro.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mezzo di coltura Dulbecco modificato (DMEM).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione per impianto.

1 tubo falcon con 1, 2 o 3 flaconcini (x 0,4 ml)

I flaconcini vengono forniti accompagnati da materiale chirurgico (una siringa sterile da 1 ml, un catetere IV 18G e due pezzi di materiale da sutura in Vicryl 6.0).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per impianto.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.{GG mese AAAA} alle {ore} CET

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura compresa tra 15°C e 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere il flaconcino o i flaconcini nel tubo falcon nel contenitore esterno con tappo di plastica a vite per proteggere il medicinale dalla luce e dalla contaminazione di batteri/funghi.

Non esporre a irradiazione radioattiva (raggi X).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità con le norme locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

info@tigenix.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/563/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto {numero del lotto}

Numero del paziente (Pt N°) {Numero del paziente}

Iniziali del paziente (Pt iniziali) {iniziali del paziente}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI INTERMEDI DI PICCOLE DIMENSIONI

Tubo falcon

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ChondroCelect 10 000 cellule/microlitro sospensione per impianto.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.{GG mese AAAA} alle {ore} CET

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto {numero del lotto}

Pt N° {numero del paziente}

Pt iniziali {iniziali del paziente}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1, 2 o 3 flaconcini da 0,4 ml

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ChondroCelect

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.{GG mese AAAA} alle {ore} CET

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto {numero del lotto}

Pt N° {numero del paziente}

Pt iniziali {iniziali del paziente}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 ml

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ChondroCelect 10 000 cellule/microlitro sospensione per impianto.

Cellule cartilaginee autologhe viabili caratterizzate espanse *ex vivo* ed espressioni proteine marker specifiche.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ChondroCelect e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ChondroCelect
3. Come usare ChondroCelect
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ChondroCelect
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ChondroCelect e a cosa serve

ChondroCelect consiste in cellule di cartilagine autologhe in coltura. Il prodotto è costituito da un piccolo campione di cellule cartilaginee (una biopsia) prelevato dal suo ginocchio.

- **Autologo** significa che per produrre ChondroCelect vengono utilizzate le cellule del suo organismo.
- La **cartilagine** è un tessuto presente in tutte le articolazioni, che protegge la parte terminale delle ossa e permette il movimento dell'articolazione senza attriti.

ChondroCelect è indicato per la riparazione di singole lesioni cartilaginee sintomatiche a carico del condilo femorale del ginocchio negli adulti. Una lesione cartilaginea può essere dovuta a un trauma acuto, come una caduta. Può anche essere provocata da traumi ripetuti, riconducibili al sovrappeso oppure dovuti a una distribuzione del peso non corretta sul ginocchio conseguente a deformità del ginocchio.

- Il **condilo femorale** è l'estremità del femore, che concorre alla formazione del ginocchio.

2. Cosa deve sapere prima di usare ChondroCelect

Non usi Chondrocelect

- Se è allergico ad uno qualsiasi degli componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o al siero bovino.
- Se soffre di osteoartrite avanzata (patologia degenerativa articolare).
- Se non vi è stata una completa chiusura del piatto di accrescimento del ginocchio.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al chirurgo o al fisioterapista prima di usare ChondroCelect.

- Se ha una storia acuta o recente di infezioni ossee o articolari, il trattamento con ChondroCelect deve essere temporaneamente posticipato fino alla guarigione completa documentata dell'infezione.

- L'uso di ChondroCelect non è generalmente indicato nei soggetti in sovrappeso (ossia con un indice di massa corporea superiore a 30) perché ciò potrebbe compromettere il risultato del trattamento. Il chirurgo potrà darle maggiori informazioni.
- ChondroCelect non è raccomandato per la riparazione di lesioni cartilaginee in sedi diverse dal condilo femorale.
- ChondroCelect deve essere impiantato in un ginocchio che non presenta altre patologie rispetto alla lesione cartilaginea da trattare. Ciò significa che altri problemi a carico delle ginocchia come lesioni del legamento o del menisco devono essere risolti prima o in concomitanza con l'impianto di ChondroCelect.
- L'attività fisica deve essere ripresa secondo un piano di riabilitazione preparato dal fisioterapista. La ripresa precoce o troppo vigorosa dell'attività fisica può compromettere l'impianto e la durata del beneficio clinico di ChondroCelect.

Altri casi in cui ChondroCelect non può essere fornito

Anche se il chirurgo ha già prelevato un piccolo campione di cellule cartilaginee (una biopsia) necessario per produrre il medicinale, è possibile che il trattamento con ChondroCelect non sia indicato nel suo caso. Ciò può accadere se la biopsia è di qualità inadeguata per la produzione di ChondroCelect o, in alcuni casi, se non è possibile la coltura delle cellule in laboratorio o se le cellule dopo l'espansione non soddisfano tutti i requisiti di qualità. Il chirurgo verrà informato e potrebbe scegliere una terapia alternativa per lei.

Bambini e adolescenti

L'uso di ChondroCelect non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e ChondroCelect

Informi il medico o il fisioterapista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

La sicurezza di ChondroCelect assunto in concomitanza con altri medicinali non è stata studiata. Chieda al medico ulteriori informazioni sugli antidolorifici che può utilizzare in sicurezza.

Gravidanza e allattamento

La sicurezza di ChondroCelect in gravidanza o durante l'allattamento non è stata dimostrata.

ChondroCelect non è raccomandato per le donne in gravidanza o allattamento.

Informi il medico se si trova in stato di gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'intervento chirurgico influisce notevolmente sulla capacità di guida e di utilizzo di macchinari. Durante il periodo di riabilitazione può essere necessario limitare la guida di veicoli e l'uso di macchinari; in questo periodo è importante attenersi rigorosamente alle istruzioni del medico, del chirurgo o del fisioterapista.

3. Come usare ChondroCelect

ChondroCelect può essere prescritto e impiantato soltanto da un chirurgo ortopedico in ambiente ospedaliero. Trattamento con ChondroCelect: procedura in due fasi

Visita 1: valutazione della lesione cartilaginea e biopsia

Alla prima visita il chirurgo valuterà la sua lesione cartilaginea per mezzo di un'indagine diagnostica (artroscopia). L'artroscopia è una tecnica che richiede solo piccole incisioni cutanee, necessarie per permettere il passaggio dello strumento (artroscopio) con cui viene ispezionata la parte interna del ginocchio. Se il chirurgo decide che il trattamento con ChondroCelect è adeguato nel suo caso, provvederà a prelevare

un piccolo campione di cellule cartilaginee (una biopsia) dal ginocchio. Il campione di cartilagine verrà utilizzato per la produzione di ChondroCelect.

Saranno necessarie almeno quattro settimane per selezionare le cellule e realizzare la coltura per la produzione di ChondroCelect.

Visita 2: impianto di ChondroCelect

Durante l'intervento a cielo aperto, le cellule cartilaginee vengono impiantate nella sede della lesione. Si parla in questo caso di "impianto di condrociti autologhi" (ACI). Scopo dell'intervento è riparare la lesione nel tempo con una cartilagine sana e funzionale.

Per fare attecchire le cellule cartilaginee viene cucita sulla lesione una membrana biologica (sigillante).

Riabilitazione

Dopo l'intervento lei dovrà seguire un programma di riabilitazione per circa un anno, per permettere al ginocchio di guarire completamente. Riceverà maggiori informazioni sulla riabilitazione dal medico o dal fisioterapista.

È estremamente importante seguire con attenzione le raccomandazioni del medico e/o del fisioterapista. Il mancato rispetto del programma di riabilitazione può aumentare il rischio di insuccesso terapeutico.

Lei deve fare molta attenzione a non piegare e a non sovraccaricare troppo l'articolazione trattata. Durante il periodo di riabilitazione la capacità di carico andrà aumentata gradualmente, in base al suo peso e alla grandezza della lesione cartilaginea. Per proteggere il ginocchio dovrà portare un tutore.

Per ulteriori chiarimenti in relazione al trattamento con ChondroCelect si rivolga al medico o al fisioterapista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati collegati all'impianto di ChondroCelect sono effetti indesiderati dovuti all'intervento a cielo aperto. In generale, questi effetti indesiderati sono di lieve entità e scompaiono nelle settimane successive all'operazione.

Gli effetti indesiderati a carico dell'articolazione si manifestano perlopiù con sintomi come dolore, rumori quali scatti e grattamenti, blocco dell'articolazione, gonfiore, limitazioni dei piegamenti e rigidità del ginocchio. Se nota uno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

Tra gli **effetti indesiderati molto comuni** (che interessano più di 1 utilizzatore su 10) ci sono: dolori articolari (artralgia), crescita eccessiva delle cellule cartilaginee (ipertrofia cartilaginea), sensazione di crepitio o schiocchi durante il movimento dell'articolazione (crepitio articolare) e gonfiore articolare.

Tra gli **effetti indesiderati comuni** (che interessano da 1 a 10 utilizzatori su 100) ci sono: limitazione del movimento del ginocchio (artrofibrosi, riduzione dell'ampiezza del movimento articolare, mobilità ridotta), eccessiva presenza di liquido nell'articolazione (effusione articolare), blocco articolare, infiammazione articolare (artrite, borsite, sinovite), cavità con contenuto liquido nel ginocchio (cisti ossea, cisti sinoviale), rigonfiamento osseo, disturbo cartilagineo (condropatia), crescita ossea benigna (esostosi), presenza di sangue in un'articolazione (emartrosi), instabilità articolare, rigidità articolare, presenza di un corpo libero nell'articolazione, indebolimento muscolare (atrofia muscolare, segno di Trendelenburg), disturbo degenerativo articolare (osteoartrite), disturbo tendineo, infiammazione del tendine (tendinite), guarigione parziale, insuccesso terapeutico, disturbo dell'andatura, ipersensibilità nella sede dell'impianto, edema periferico, febbre (piressia), complicazioni postoperatorie nella sede della ferita (reazioni in corrispondenza

della sede della ferita), infezione della ferita (inclusa erisipela), arrossamento, ipertrofia della cicatrice, prurito, dolore in corrispondenza della cicatrice, allentamento della ferita, secrezione dalla ferita, allentamento dell'innesto o della membrana (complicazione dell'innesto, delaminazione dell'innesto), lesione (lesione cartilaginea, lesione articolare), coagulo nella vena profonda dell'arto inferiore (trombosi venosa profonda), grande ecchimosi (ematoma), infiammazione venosa superficiale (flebite), nausea, dolore o disturbo nervoso (dolore alle estremità, neuropatia periferica, sindrome da dolore regionale complesso, neuropatia autonoma), sincope, apnea, artroscopia.

Tra gli **effetti indesiderati non comuni** (che interessano da 1 a 10 utilizzatori su 1 000) ci sono: ansietà, ipersensibilità dermica e visiva, emicrania, colpo apoplettico di piccola entità (attacco ischemico transiente), infiltrazione di grasso nel sistema circolatorio (embolia adiposa), ostruzione e infiammazione delle vene (tromboflebite), ostruzione dell'arteria polmonare (embolia polmonare), cicatrice pruriginosa, dolore localizzato nella parte anteriore del ginocchio (condromalacia), distruzione dei tessuti del ginocchio (gonartrosi, atrofia), fastidio, infiammazione cronica (lesione granulomatosa).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al fisioterapista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ChondroCelect

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore e sul flaconcino dopo SCAD.

Conservare a temperatura compresa tra 15°C - 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere il flaconcino o i flaconcini di prodotto nel tubo falcon dentro il contenitore con tappo di plastica a vite per proteggerlo dalla luce e dalla contaminazione di batteri/funghi.

Non esporre a irradiazione radioattiva (raggi X).

Poiché il medicinale è destinato all'uso durante un intervento chirurgico al ginocchio, il personale dell'ospedale è responsabile della sua corretta conservazione prima e durante l'impiego, nonché del suo corretto smaltimento.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ChondroCelect

- Il principio attivo di ChondroCelect consiste in una dose terapeutica di cellule cartilaginee umane autologhe viabili in flaconcini contenenti 4 milioni di cellule in 0,4 ml, corrispondenti a una concentrazione di 10 000 cellule/microlitro.
- L'altro ingrediente è un mezzo di coltura Dulbecco modificato (DMEM) sterile e tamponato, un liquido contenente amminoacidi, vitamine, sali e carboidrati, utilizzato per conservare le cellule nel flaconcino.

Descrizione dell'aspetto di ChondroCelect e contenuto della confezione

ChondroCelect è una sospensione cellulare (un liquido) destinata all'impianto. Le cellule sono mantenute vive in un flaconcino sterile. Il prodotto è confezionato in diversi strati di materiale da imballaggio, che garantiscono condizioni di sterilità e di temperatura stabile per 48 ore, se il prodotto è conservato a temperatura ambiente.

Ogni confezione contiene una dose singola costituita da 1 fino a 3 flaconcini, a seconda del numero di cellule necessarie per il trattamento della lesione e dall'entità della stessa.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN
Belgio
+32 16 39 60 60
+32 16 39 60 70
info@tigenix.com

Produttore:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

Allegato IV
Motivazioni per un rinnovo aggiuntivo

Medicinale non più autorizzato

Motivazioni per un rinnovo aggiuntivo

Sulla base dei dati che si sono resi disponibili dalla concessione dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio di ChondroCelect resti positivo, ma che il profilo di sicurezza del medicinale richieda un monitoraggio attento, per le ragioni che seguono:

Ad oggi, sono stati trattati solo 907 individui, inclusi i pazienti che hanno ricevuto ChondroCelect nel contesto degli studi clinici condotti a supporto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale. L'esperienza post-marketing in relazione al numero di soggetti trattati, ossia 444 pazienti, e durata del follow-up è ancora piuttosto limitata, e non giustifica un rinnovo con validità illimitata.

Il CHMP ha stabilito che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio debba continuare a presentare PSUR a cadenza annuale.

Pertanto, sulla base del profilo di sicurezza di ChondroCelect, che richiede la presentazione di PSUR a cadenza annuale, il CHMP ha concluso che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare una richiesta di rinnovo aggiuntivo entro un periodo di 5 anni.

Medicinale non più autorizzato