

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ChondroCelect 10 000 ląstelių/mikrolitre implantavimo suspensija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 2.1 Bendras aprašymas

Charakterizuotos gyvybingos autologinės kremzlės ląstelės po padauginimo *ex vivo* ekspresuojančios specifinius baltymus žymenis.

### 2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename produkto buteliuke yra 4 milijonai autologinės žmogaus kremzlės ląstelių 0,4 ml ląstelių suspensijoje, tai atitinka 10 000 ląstelių/mikrolitre koncentraciją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Implantavimo suspensija

Prieš resuspensiją ląstelės nugrimzta į talpyklės dugną. Susidaro labai šviesus sluoksnis, o papildomas komponentas atrodo kaip skaidrus bespalvis skystis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kelio šlaunikaulio krumplio vieno simptomus sukeliančio kremzlės pažeidimo (III ar IV laipsnio pagal Tarptautinę kremzlės atstatymo draugiją, *angl. International Cartilage Repair Society [ICRS]*) taisymas suaugusiems pacientams. Kartu gali būti susijusių, simptomų nesukeliančių kremzlės pažeidimų (ICRS I arba II laipsnio). Veiksmingumas įrodytas remiantis atsitiktinių imčių, kontroliuojamu tyrimu, kuriame vertintas ChondroCelect veiksmingumas pacientams su 1–5 cm<sup>2</sup> pažeidimu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ChondroCelect gali skirti tik atitinkamos kvalifikacijos chirurgas, preparatas gali būti vartojamas tik ligoninės stacionare. ChondroCelect išimtinai skiriamas tik autologiniam naudojimui ir turi būti skiriamas tik kartu su debridmentu (pažeistos sąvarnės kremzlės paruošimu), fiziniu pažeidimo uždengimu (uždedant biologinę membraną, pageidautina kolageno membraną) ir reabilitacija.

#### Dozavimas

Skiriamų ląstelių skaičius priklauso nuo kremzlės pažeidimo dydžio (paviršius cm<sup>2</sup>). Kiekviename produkte yra individuali gydymo dozė su pakankamu ląstelių kiekiu iš anksto numatytam pažeidimo dydžiui gydyti, įvertintam atliekant biopsiją. Rekomenduojama ChondroCelect dozė yra nuo 0,8 iki 1 milijono ląstelių/cm<sup>2</sup>, tai atitinka nuo 80 iki 100 produkto mikrolitru/cm<sup>2</sup> defekto.

#### *Senyvi žmonės*

ChondroCelect vartojimas šioje amžiaus grupėje netirtas.

#### *Vaikų populiacija*

Saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus) neištirti. Todėl ChondroCelect nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų amžiaus paaugliams.

## Vartojimo metodas

Implantuoti.

ChondroCelect išimtinai naudojamas tik autologiniam kremzlės taisymui ir skiriamas pacientams, kuriems atliekama autologinių chondrocitų implantavimo procedūra (ACI) [angl.: *Autologous Chondrocyte Implantation*].

ChondroCelect implantavimas atliekamas artrotomijos metu sterilumo sąlygomis ir reikalauja pažeidimo vietos ir apsauginio sluoksnio (biologinės membranos) paruošimo, siekiant apsaugoti implantantą. Prieš pritvirtinant membraną ir atliekant ląstelių implantavimą turi būti užtikrinta visiška sąnario hemostazė. ACI procedūros metu svarbu užtikrinti implantuotų ląstelių gerą tiesioginį kontaktą su defekto pagrindu, nes šis kontaktas yra svarbiausias, kad audinys optimaliai regeneruotų. Klinikiniuose tyrimuose su ChondroCelect kaip biologinė membrana buvo naudotas periosto lopas. Mokslinės publikacijos parodė, kad kaip alternatyva periostui, atliekant ACP, gali būti naudojamos komerciškai prieinamos kolageno membranos. Tačiau ChondroCelect klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas derinys su kolageno membranomis, nors komerciškai prieinamos kolageno membranos buvo naudojamos pacientams gydytiems preparatu ChondroCelect pagal vaistų labdaros programas (angl. - *compassionate use*). Gauti šių pacientų saugumo duomenys ypatingo susirūpinimo nesukėlė ir patvirtino mažesnę hipertrofijos dažnį, kaip teigiama mokslinėje literatūroje, dėl kolageno membranų vartojimo vietoj periosto.

Techninis ACI procedūros variantas yra ląstelės pasėjimo metodas, kurį taikant, prieš implantuojant, ląstelės pasėjamos ant kolageno membranos. Taikant šią techniką būtina, kad siūlėmis būtų gerai užfiksuojami kolageno membranos kraštai, norint užtikrinti, jog implantuotos ląstelės turėtų tiesioginį kontaktą su defekto pagrindu. Siekiant sutvirtinti implantą nerekomenduojama defekto pagrinde vietoje siūlių naudoti vien tik fibrino klijų.

Po implantavimo turi sekti atitinkamas apie 1 metų trukmės gydytojo rekomenduotas reabilitacijos planas (žr. 4.4 skyrių).

Išsamūs techniniai su implantavimo technika susijusios procedūros duomenys pateikti ChondroCelect vartotojo vadove.

Informacija apie ChondroCelect paruošimą ir naudojimą pateikta 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai sudėtinei medžiagai arba jaučio serumui. ChondroCelect negalima skirti pažengusių kelio osteoartritu sergantiems pacientams. Negalima skirti pacientams, kurių šlaunikaulio epifizinė augimo plokštelė nevisiškai uždara.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Bendri

ChondroCelect – autologinis preparatas ir jokiais aplinkybėmis negali būti skiriamas kitiems pacientams. Pacientams, sergantiems ūmiomis (arba neseniai sirgusiems) kaulo arba sąnario infekcijomis, gydymas turi būti laikinai atidėtas, kol bus patvirtintas pasveikimas.

#### Atsargumo priemonės

Susiję kelio sąnario sutrikimai, pavyzdžiui, ankstyvas osteoartritas, disekuojantis osteochondritas (DOC), kelio sąnario nestabilumas, kremzlės pažeidimas kitose vietose nei šlaunikaulio krumplys, kelio raiščių arba menisko pažeidimas, varus arba valgus padėtis (nenormalus svorio pasiskirstymas kelio sąnaryje) ir uždegiminės sąnario ligos yra potencialūs komplikuojantys veiksniai. Šiomis gretutinėmis ligomis sergantys pacientai buvo pašalinti iš pagrindinio ChondroCelect tyrimo. Jeigu įmanoma, susiję kelio sąnario sutrikimai turi būti pašalinti prieš arba vėliausiai ChondroCelect implantavimo metu.

Pagrindiniame tyrime kūno masės indeksas (KMI) neturėjo įtakos rezultatams, tačiau bibliografiniai duomenys rodo, kad kai KMI viršija 30, tai gali nepalankiai įtakoti procedūros sėkmę.

## Reabilitacija

Po implantacijos pacientas turi vykdyti atitinkamą reabilitacijos planą, o fizinis aktyvumas turi būti atnaujinamas remiantis gydytojo rekomendacijomis. Atsižvelgiant į pažeidimo padėtį ir dydį bei paciento duomenis, parengtos atitinkamos reabilitacijos instrukcijos. Pernelyg ankstyvas ar didelis aktyvumas gali kelti pavojų implantantui ir ChondroCelect klinikinės naudos trukmei. Todėl gydytas kelio sąnarys turi būti saugomas remiantis rekomendacijomis, kaip pažymėta atitinkamame reabilitacijos plane, kad būtų išvengta ankstyvo pažeidimo, kuris gali sukelti implantanto nepakankamumą.

Atitinkamo reabilitacijos plano detalės ir informacija pateikti ChondroCelect vartotojo vadove.

## Atvejai, kai ChondroCelect negali būti naudojamas

Kai kuriais atvejais gali būti, kad iš paciento paimtų chondrocitų neįmanoma padauginti arba preparatas neatitinka keliamų reikalavimų dėl prastos biopsijos kokybės, paciento charakteristikų arba gamybos nesėkmės. Todėl gali būti, kad ChondroCelect negalės būti pristatytas. Chirurgas bus informuotas apie tai kaip tik įmanoma anksčiau ir turės parinkti susijusiam pacientui alternatyvų gydymą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Fibrino klijai paprastai naudojami ACI procedūrų metu išoriniams kraštams pritvirtinti ir pagerinti biologinės membranos, naudojamos pažeidimui padengti, nepralaidumą vandeniui. Fibrino klijų naudojimas kremzlės defekto pagrinde nerekomenduojamas, kadangi rezultatas gali būti žymiai prastesnis (žr. 5.3 skyrių). Fibrino sandarikliai labai skiriasi kokybine ir kiekybine sudėtimi. *In vitro* sąveikų tyrimai yra atlikti su komerciniu būdu įsigijamais fibrino klijais, kurių sudėtyje yra aprotinino (jaučio kilmės fibrinolizės inhibitoriaus). Šie tyrimai parodė, kad tokio pobūdžio fibrino sandarikliai gali būti saugiai naudojami su ChondroCelect. Kiti sąveikos tyrimai su kito pobūdžio fibrino klijais nebuvo atlikti. Pagrindiniame klinikiniame tyrime naudoti kito pobūdžio fibrino klijai su sintetiniu fibrinolizės inhibitoriumi (traneksamine rūgštimi) nerodė jokių pavojaus ženklų.

Skausmą malšinantys vaistai turi būti vartojami atsižvelgiant į atsakingo chirurgo rekomendacijas.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie poveikį nėštumo metu turima nedaug.

Įprastiniai toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai dėl autologinių ląstelių terapijos preparato pobūdžio ir numatyto klinikinio vartojimo vertinti kaip neaktualūs.

ChondroCelect vartojamas taisyti kelio sąnario kremzlės pažeidimą ir implantuojamas atliekant ACI procedūrą operaciniu būdu atveriant kelio sąnarį, o tai nerekomenduojama nėštumo metu.

### Žindymas

Duomenų apie ChondroCelect vartojimą žindymo metu nėra. Atsižvelgiant į vietinį ChondroCelect poveikį, nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo žindomam kūdikiui nesitikima. Atsižvelgiant į gydymo naudą motinai ir galimą riziką kūdikiui, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą.

### Vaisingumas

Duomenų apie galimą gydymo ChondroCelect poveikį vaisingumui nėra.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Dėl atliekamos chirurginės procedūros pobūdžio ChondroCelect implantavimas stipriai įtakoja gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Reabilitacijos laikotarpiu, kuris seka po gydymo ChondroCelect, pacientai turi kreiptis į gydantį gydytoją ir griežtai laikytis jo nurodymų.

Gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus reabilitacijos periodu gali būti ribotas.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Randomizuoto, kontroliuojamo tyrimo metu tikslinėje grupėje 51 pacientui taikytas gydymas ChondroCelect. Gydant šiuos pacientus, implantanto apsaugai buvo naudojamas periosto lopas. Per 36 mėnesių pooperacinio stebėjimo laikotarpį nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 78,4 proc. pacientų.

#### **Susijusios su ChondroCelect:**

- sąnario skausmas;
- kremzlės išvešėjimas;
- sąnario traškėjimas;
- skystis sąnario ertmėje;
- gydymo nesėkmė;
- delaminacija.

Išvardytos dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos, o sunkiausios iš jų yra gydymo nesėkmė ir delaminacija.

#### **Susijusios su chirurgine intervencija į kelio sąnarį**

- (pooperacinis) sąnario patinimas;
- sąnario skausmas;
- karščiavimas;
- artrofibrozė;
- sumažėjusi sąnario judesių amplitudė.

Daugelio šalutinių reakcijų tikėtasi, kaip susijusių su chirurgine procedūra, kurios metu atveriamas kelio sąnarys. Paprastai jos buvo lengvos ir išnykdavo per kelias savaites po operacijos.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas pagal tokius apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b> $\geq 1/10$	<b>Dažni</b> nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	<b>Nedažni</b> nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		Giliųjų venų trombozė, kraujosruva, paviršinių venų uždegimas	Embolija riebalais, tromboflebitas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Apnėja	Plaučių embolija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Neveiksingas terapinis produktas, eisenos sutrikimas, sutrikęs gijimas, padidintas implantanto vietos jautrumas, periferinė edema, karščiavimas	Atrofija, diskomfortas, granuliozinis pažeidimas
<b>Sužalojimai,</b>		Persodinto audinio	

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b> ≥ 1/10	<b>Dažni</b> nuo ≥ 1/100 iki <1/10	<b>Nedažni</b> nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100
<b>apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>		kompliakacijos, persodinto audinio delaminacija, kremzlės pažeidimas, pažeidimas, sąnario pažeidimas, procedūros atlikimo vietos reakcija	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Sąnarių skausmas, kremzlės išvešėjimas, sąnarių traškėjimas, sąnarių patinimas	Artrofibrozė, sumažėjusi sąnario judesių amplitudė, skystis sąnario ertmėje, sąnario „surakinimas“, artritas, artropatija, kaulų cista, kaulo patinimas, burzitas, chondropatija, egzostozė, hemartrozė, sąnario nestabilumas, sąnario sustingimas, atsiskyre kremzlės ar kaulo elementai sąnaryje, sumažėjęs judrumas, raumenų atrofija, osteoartritas, sinovijos cista, sinovitas, sausgyslių sutrikimai, tendinitas	Chondromaliacija, gonartrozė
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		Autonominė neuropatija, kompleksinio regioninio skausmo sindromas, skausmas galūnėse, periferinė neuropatija, apalpinimas, Trendelenburg'o simptomai	Hiperestezija, migrena, šviesos baimė, praeinantis smegenų išemijos priepuolis
<b>Tyrimai</b>		Artroskopija	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Žaizdų infekcija, rožė, paraudimas, hipertrofiniai randai, pooperacinės žaizdų komplikacijos, niežėjimas, rando skausmas, žaizdos žiojėjimas, žaizdos šlapiavimas	Niežintis randas
<b>Psichikos sutrikimai</b>			Nerimas

Organų sistemų klasė	Labai dažni ≥ 1/10	Dažni nuo ≥ 1/100 iki <1/10	Nedažni nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas	

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašas

#### *Artrofibrozė*

Vaistų labdaros programos pacientams, turėjusiems girtelės pažeidimą, artrofibrozė ir sumažėjusi sąnario judesio amplitudė stebėta dažniau (8,2 proc. ir 13,1 proc. atitinkamai), lyginant su pacientais, neturėjusiais pažeidimo girtelėje (0,6 proc. ir 2,6 proc. atitinkamai).

#### *Kremzlės išvešėjimas*

Didžiajai daugumai iš 370 pacientų, įtrauktų į vaisto labdaros programą, defektui uždengti vietoje periosto lopo buvo naudojama kolageno membrana. Remiantis dabartiniais literatūros duomenimis, kremzlės išvešėjimo dažnis gali būti sumažintas pažeidimui uždengti naudojant kolageno membraną vietoje periosto lopo (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Kai kolageno membrana buvo naudojama pažeidimo vietai uždengti po ChondroCelect implantavimo, kremzlės išvešėjimo dažnis buvo 1,8 proc., palyginti su 25 proc. dažniu randomizuotame, kontroliuojamame tyrime.

Gauta pranešimų apie *sinovito* ir *subchondrinio kaulo pažeidimų* pasireiškimą gyvūnų modeliuose, ir šie reiškiniai yra galima rizika vartojant ChondroCelect žmonėms.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: Kiti vaistai raumenų ir skeleto sistemos ligoms gydyti, ATC kodas: M09AX02

Įprastiniai farmakodinaminiai tyrimai su ChondroCelect atlikti nebuvo.

#### Klinikinis veiksmingumas

ChondroCelect efektyvumas tirtas III fazės daugiacentrinio, randomizuoto, kontroliuojamo tyrimo (TIG/ACT/01/2000) metu ir per pirmuosius dvejus iš keturių išplėtimo fazės metus (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect buvo lygintas su mikrolūžio procedūra, taisant simptomus sukeltą vieną kremzlės pažeidimą, esantį šlaunikaulio kelio sąnario krumplio srityje. 51 pacientas buvo gydytas ChondroCelect, 61 pacientas – gydytas mikrolūžiu. Įtraukimo kriterijus atitikę pacientai buvo nuo 18 iki 50 metų amžiaus ir turėjo vieną simptomus sukeltą nuo 1 iki 5 cm<sup>2</sup> dydžio pažeidimą šlaunikaulio krumplio srityje. Pacientai galėjo būti iki tol negydyti arba jiems prieš tai galėjo būti atlikta artroskopija arba kita (-os) chirurginio taisymo procedūra (-os). Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, turėję patelofemoralinės kremzlės pažeidimą, DOC, esant gilesniam nei >0,5 cm pažeidimui, anksčiau atliktai meniskų transplantacijai, anksčiau atliktai

mozaikinei plastikai ir mikrolūžiui per pastaruosius 12 mėnesių. Pacientai turėjo sutikti aktyviai dalyvauti griežtoje rehabilitacijos ir tolimesnio stebėjimo programoje.

Laiko mediana nuo kelio pažeidimo ChondroCelect grupėje buvo kiek ilgesnė nei mikrolūžio grupėje (2,0 metai palyginti su 1,6 metų). Pacientai ChondroCelect grupėje dažniau nei pacientai mikrolūžio grupėje turėjo anksčiau atliktų kelio operacijų patirtį (88 proc. palyginti su 77 proc.). ChondroCelect grupėje 77 proc. pacientų turėjo medialinio ir 23 proc. - lateralinio krumplio pažeidimą.

Po 12 mėnesių atliktas taisymo biopsijos histologinis tyrimas parodė geresnę struktūrinį taisymą ChondroCelect grupėje, lyginant su mikrolūžio grupe. Klinikiniai rezultatai, vertinti pagal KOOS (Kelio pažeidimo ir osteoartrito pasekmių skalė, *angl.: the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*), parodė tęstinį gerėjimą iki 36 mėnesių po gydymo abejuose gydytų pacientų grupėse. ChondroCelect grupei nustatyta didesnė vaisto klinikinė nauda, tačiau rezultatai nepasiekė statistikai reikšmingų verčių. Tuo metu buvo įvertintas 41 ChondroCelect grupės pacientas ir 49 mikrolūžio grupės pacientai. Pacientai, kurių simptomų pradžia yra mažesnė nei 3 metai (n=27 ChondroCelect grupėje ir n=32 mikrolūžio grupėje) ChondroCelect grupėje turėjo geresnius rezultatus. Esant ilgesnei laiko trukmei nuo simptomų pradžios, ženklesnių skirtumų tarp šių dviejų grupių nestebėta. Pakartotina gydyto pažeidimo intervencija dėl implantanto delaminacijos arba periosto išklavimo per 36 mėnesių laikotarpį atlikta 2 iš 51 pacientų ChondroCelect implantavimo grupėje, lyginant su 7 pacientais iš 61, gydytų mikrolūžio procedūra, turėjusiais nepakankamą ar neadekvatų kremzlės taisymą.

Praėjus 5 metų stebėjimo laikotarpiui, ChondroCelect grupėje buvo įvertinti 37 pacientai, o mikrolūžio grupėje buvo įvertinta 40 pacientų. Apskritai, kliniškai svarbi ChondroCelect implantanto nauda lyginant su pradinėmis reikšmėmis stebima per 36 mėnesių laikotarpį buvo išlaikyta iki 60 mėnesių po gydymo. Tuo metu nepastebėtas statistiškai svarbus klinikinės naudos skirtumas tarp ChondroCelect ir mikrolūžio. Pacientų pogrupyje, kuriems simptomai prasidėjo neseniai (< 3 metai), klinikinė ChondroCelect nauda lyginant su mikrolūžiu buvo žymiai didesnė, tai patvirtina rezultatus, gautus praėjus 36 mėnesiams po gydymo. Pacientų, kuriems simptomai pasireiškė ilgiau, abiejų gydymo metodų rezultatai buvo vienodi. Septyniems pacientams, gydytiems ChondroCelect, reikėjo pakartotinės intervencijos, lyginant su 10 pacientų mikrolūžio grupėje. Nesėkmingas gydymas ChondroCelect grupėje paprastai buvo susijęs su implantanto sluoksniavimusi.

Pacientai su didesniais nei 5 cm<sup>2</sup> pažeidimais buvo gydyti tik pagal vaisto labdaros programą. Gauti saugumo duomenys ypatingo susirūpinimo nesukelė. Daugiau klinikinių duomenų dėl preparato taikymo pacientams su didesniais pažeidimais numatyta surinkti ateityje.

Šešiolika jaunesnių nei 18 metų amžiaus pacientų buvo gydyti ChondroCelect pagal vaisto labdaros programą. Specifinių saugumo duomenų šiems pacientams nestebėta. Jeigu, remiantis atsakingo chirurgo naudos ir rizikos įvertinimu, numatoma taikyti gydymą jaunesniems nei 18 metų amžiaus asmenims, turi būti atkreiptas ypatingas dėmesys į tai, kad augimo plokštelė būtų visiškai užsidariusi.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Produktas implantuojamas vietiškai.

ChondroCelect prigimtis ir numatytas klinikinis vartojimas yra tokie, kad įprastiniai farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir išskyrimo tyrimai yra netaikomi.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų duomenys, gauti implantuojant išaugintas kremzlės ląsteles ožkoms ir pelėms, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimuose su ožkomis daugeliui gyvūnų, po operacijos praėjus 10 savaičių, stebėti neryškūs sinovito požymiai. Per tam tikrą laiką uždegimas išnyko ir rodikliai grįžo į pradinį lygmenį ir tik nedaugeliui gyvūnų išliko kai kurie menkai neišreikšti vietiniai sinovito požymiai. Taigi laikyta, kad šios reakcijos labiau susijusios su operacija, nors galimas išaugintų chondrocitų poveikis negali būti visiškai atmestas.

Tyrimuose su avimis, daugeliui gyvūnų stebėta transplantuotų ląstelių penetracija į subchondrinį kaulą; dviem atvejais stebėta visiška penetracija iki kaulų čiulpų. Šie duomenys gali būti susiję su nesugebėjimu palaipsniui didinti krūvį po operacijos šiuose modeliuose ir todėl negali būti ekstrapolijuojami žmonių situacijoms.

ACI procedūros techninis variantas yra ląstelių sėjimo metodas, pagal kurį ląstelės prieš implantuojant pasėjamos ant kolageno membranos. Atlikus ikiklinikinį tyrimą naudojant ortotopinį ožkų modelį, nustatyta, kad taikant šią techniką gauti panašūs rezultatai kaip ir taikant Brittberg techniką, su sąlyga, kad siūlėmis gerai užfiksuojami kolageno membranos kraštai. Kai siekiant sutvirtinti implantą, defekto pagrinde vietoje siūlių buvo naudojami fibrino klijai, gautas bendras prastas rezultatas, o tai rodo, kad būtina, jog implantuotos ląstelės turėtų tiesioginį kontaktą su defekto pagrindu.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) terpė (jos sudėtyje yra amino rūgščių, vitaminų, druskų ir angliavandenių).

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

48 valandos.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti 15°C – 25°C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Preparato buteliuką(-us) laikykite Falcon vamzdyje išorinėje plastikinėje viršuje užsukamoje talpyklėje, kad apsaugotumėte nuo šviesos ir užteršimo bakterijomis ar grybais.

Negalima švitinti.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga**

ChondroCelect tiekiamas kaip viena individuali gydymo dozė (Falcon vamzdis) esanti nuo 1 iki 3 I tipo 1 ml talpos stikliniuose buteliukuose. Kiekviename buteliuke yra 0,4 ml autologinės žmogaus kremzlės suspensijos, buteliukas užkimštas chlorobutilo kamščiu ir aliuminio plomba.

Buteliukai patalpinti į sterilų Falcon vamzdį su plastikiniu užsukamu viršumi.

Falcon vamzdis patalpintas į plastikinę viršuje užsukamą talpyklę kartu su operacijai reikalingomis priemonėmis (vienu steriliu 1 ml talpos švirkštu, vienu 18G intraveniniu kateteriu ir dviem siūlo gabalėliais Vicryl 6,0) ir temperatūros kontrolės prietaisu.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

ChondroCelect numatytas išskirtinai tik autologiniam vartojimui. Prieš implantavimą pažymėkite paciento/donoro vardą, pavardę identifikavimui ant vežimo dokumentų ir preparato buteliuko.

Prieš naudojimą, ChondroCelect atlikite resuspensiją švelniai patekšenant buteliuką, kad ląstelės grįžtų atgal į suspensiją.

ChondroCelect negalima sterilizuoti. Jeigu ChondroCelect buteliukas pažeistas arba kyla įtarimas dėl jo sterilumo, produkto negalima vartoti, jis turi būti grąžintas į TiGenix.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

**8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/563/001

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. spalio 5 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. Rugpjūtis 22 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

<{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}>

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

Rinkodaros teisės turėtojas užtikrina, kad vaistinis preparatas būtų tiekiamas tik Rizikos valdymo plane nurodytus kriterijus atitinkančioms sveikatos priežiūros įstaigoms.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

### **• Farmakologinio budrumo sistema**

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas, prieš pateikdamas vaistinį preparatą tam tikrai sveikatos priežiūros įstaigai, užtikrina, kad visi su ChondroCelect ar jo komponentais dirbsiantys ir juos naudosiantys chirurgai bei kiti sveikatos priežiūros specialistai, taip pat ChondroCelect preparatu gydytus pacientus prižiūrėsiantys šios įstaigos darbuotojai būtų išklause Rizikos valdymo plane aprašytą šviečiamąją programą.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtą šviečiamąją programą sudaro:

- mokomoji medžiaga chirurgams;
- mokomoji medžiaga kitiems sveikatos priežiūros specialistams;
- prieš gydymą preparatu ChondroCelect paciento pasirašytas informuoto asmens sutikimas.

Į mokomąją medžiagą chirurgams įtraukta ši pagrindinė informacija ir elementai:

- preparato charakteristikų santrauka;
- informacija apie biopsijos atlikimo procedūrą;
- kontrolinių klausimų chirurgui sąrašas, kurį jis turi užpildyti operacinėje iš karto prieš pirmąjį pjūvį ir kuriame patvirtinama paciento tapatybė, preparatas, implantacijos pusė, biologinės membranos tipas ir fibrino sandariklis, kurie bus naudojami operacijos metu;
- informacija apie implantavimo kelio sąnario artrotomijos būdu procedūrą;
- stebėsenos protokolas.

Į mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams įtraukta ši pagrindinė informacija ir elementai:

- preparato charakteristikų santrauka;
  - informacija apie būtinybę atrinkti donorus naudojant pacientų anketas ir laboratorijos testus hepatitui C, hepatitui B, ŽIV ir sifiliui nustatyti;
  - informacija apie biopsijos mėginio tvarkymą;
  - informacija apie ChondroCelect tvarkymą ir jo paruošimą implantavimui;
  - pacientų stebėsenos tvarkaraštis;
  - informacija apie rekomenduojamą fizioterapiją.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Nereikia.

Nebereģistrēotais vaļstīnīs preparātas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

Neberegiŝtruoŝtas vaistiŝnis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Baltos spalvos, viršuje užsukama talpyklė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ChondroCelect 10 000 ląstelių/mikrolitre implantavimo suspensija.

Charakterizuotos gyvybingos autologinės kremzlės ląstelės po padauginimo *ex vivo* ekspresuojančios specifinius baltymus žymenis.

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke po 0,4 ml yra 4 milijonai autologinių žmogaus kremzlės ląstelių, tai atitinka 10 000 ląstelių/mikrolitre koncentraciją.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Implantavimo suspensija.

1 Falcon vamzdis su 1, 2 ar 3 buteliukais (po 0,4 ml)

Buteliukai tiekiami su chirurginėmis priemonėmis (vieni steriliu 1 ml talpos švirkštu, vienu 18G intraveniniu kateteriu ir dviem siūlais Vicryl 6,0)

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Implantuoti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki { MMMM mėnuo DD} {valandos} CET (Centrinės Europos laikas)

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 15°C – 25°C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Preparato buteliuką(-us) laikykite Falcon vamzdyje plastikinėje viršuje užsukamoje talpyklėje, kad apsaugotumėte nuo šviesos ir užteršimo bakterijomis ar grybais.

Saugoti preparatą nuo radioaktyvios spinduliuotės (rentgeno spindulių).

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

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

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

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

## 12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/563/001

## 13. SERIJOS NUMERIS , DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Siunta {siuntos numeris }

Paciento numeris (Pt. Nr.) {paciento numeris }

Paciento inicialai (Pt. inicialai) {paciento inicialai }

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**INFORMACIJA ANT VIDINIŲ TARPINIŲ PAKUOČIŲ**

**Falcon vamzdis**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ChondroCelect 10 000 ląstelių/mikrolitre implantavimo suspensija.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {MMMM mėnuo DD} {valandos} CET (Centrinės Europos laikas)

**4. SERIJOS NUMERIS , DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Siunta {siuntos numeris}

Pt. Nr. {paciento numeris}

Pt. Inicialai {paciento inicialai}

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1, 2 ar 3 buteliukai po 0,4 ml

**6. KITA**

Tik autologiniam vartojimui.

**INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****Buteliukas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ChondroCelect

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP { MMMM mėnuo DD} {valandos} CET (Centrinės Europos laikas)

**4. SERIJOS NUMERIS , DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Siunta { siuntos numeris }

Pt. Nr. {paciento numeris }

Pt. Inicialai {paciento inicialai }

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,4 ml

**6. KITA**

Tik autologiniam vartojimui.

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### ChondroCelect 10 000 ląstelių/mikrolitre implantavimo suspensija

Charakterizuotos gyvybingos autologinės kremzlės ląstelės po padauginimo *ex vivo* ekspresuojančios specifinius baltymus žymenis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, chirurgą arba fizioterapeutą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, chirurgą arba fizioterapeutą. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ChondroCelect ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ChondroCelect
3. Kaip vartoti ChondroCelect
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ChondroCelect
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra ChondroCelect ir kam jis vartojamas

ChondroCelect sudaro autologinės išaugintos kremzlės ląstelės. Preparatas gaminamas iš mažo kremzlės ląstelių pavyzdžio (biopsijos), kuris buvo paimtas iš Jūsų kelio.

- **Autologinis** reiškia, kad Jūsų paties ląstelės naudojamos gaminant ChondroCelect.
- **Kremzlė** – tai kiekviename sąnaryje esantis audinys. Ji apsaugo mūsų kaulų galus ir suteikia sąnariams galimybę lengvai judėti.

ChondroCelect naudojamas vieno simptomus sukeliančio kelio šlaunikaulio krumplio kremzlės pažeidimo taisymui suaugusiems pacientams. Pažeidimą gali sąlygoti ūmi trauma, pavyzdžiui, kritimas. Ją taip pat gali sąlygoti ir pasikartojantis traumavimas dėl viršsvorio ar neteisingo svorio krūvio keliui todėl, kad kelis deformuotas.

- **Šlaunikaulio krumplys** – tai šlaunikaulio galas, sudarantis dalį Jūsų kelio sąnario.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant ChondroCelect

##### ChondroCelect vartoti negalima:

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba jaučio serumui.
- jeigu sergate pažengusiu kelio osteoartritu (degeneracine sąnario liga).
- jeigu Jūsų šlaunikaulio epifizinė augimo plokštelė nevisiškai uždara.

##### Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, chirurgu arba fizioterapeutu, prieš pradėdami vartoti ChondroCelect.

- Jeigu sergate ūmiomis (arba neseniai sirgote) kaulo arba sąnario infekcijomis, turite laikinai atidėti gydymą, kol bus patvirtintas pasveikimas.

- ChondroCelect paprastai nerekomenduojama vartoti turint viršsvorio (t. y. kai kūno masės indeksas (KMI) yra >30), nes tai gali pakenkti gydymo rezultatui. Jūsų chirurgas suteiks Jums daugiau informacijos.
- ChondroCelect nerekomenduojama vartoti kitos lokalizacijos nei šlaunikaulio krumplio kremzlės pažeidimams taisyti.
- ChondroCelect turi būti implantuojamas į kitomis prasmėmis sveiką kelio sąnarį. Tai reiškia, kad kitos kelio sąnario problemos, tokios kaip kelio raiščių ar meniskų, turi būti sutvarkytos prieš arba per ChondroCelect implantavimą.
- Jūs turite atnaujinti fizinį aktyvumą atsižvelgdami į fizioterapeuto rekomenduotą reabilitacijos planą. Pernelyg ankstyvas ar didelis aktyvumas gali kelti pavojų implantantui ir ChondroCelect klinikinės naudos trukmei.

#### Kiti atvejai, kai ChondroCelect negali būti tiekiamas

Net jei chirurgas paėmė nedidelį preparato gamybai reikalingą kremzlės ląstelių pavyzdį (biopsiją), yra tikimybė, kad Jūs negalėsite būti gydomas ChondroCelect. Tai gali būti tokiu atveju, jeigu biopsija buvo nepakankamos kokybės ChondroCelect gamybai arba kai kuriais atvejais, kai ląstelės negali būti išaugintos laboratorijoje, arba jei išaugintos ląstelės neatitinka visų keliamų reikalavimų. Tokiu atveju Jūsų chirurgas bus informuotas ir galės parinkti Jums alternatyvų gydymą.

#### **Vaikams ir paaugliams**

ChondroCelect nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų amžiaus paaugliams.

#### **Kiti vaistai ir ChondroCelect**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba fizioterapeutui.

Saugus ChondroCelect vartojimas kartu su kitais vaistais nebuvo tirtas.

Norėdami gauti daugiau informacijos apie tai, kokius vaistus nuo skausmo galite saugiai vartoti, klauskite savo gydytojo.

#### **Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Saugus ChondroCelect vartojimas nėštumo ir žindymo laikotarpiu patvirtintas nebuvo.

Gydymas ChondroCelect nėščioms ir žindančioms moterims nerekomenduojamas.

Jeigu esate nėščia arba galvojate galinti būti nėščia, informuokite apie tai savo gydytoją.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Chirurginė procedūra stipriai įtakos Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti ribotas reabilitacijos metu, šiuo laikotarpiu būtina kruopščiai laikytis Jūsų gydytojo, chirurgo ar fizioterapeuto patarimų.

### **3. Kaip vartoti ChondroCelect**

ChondroCelect gali skirti ir implantuoti tik chirurgas ortopedas ligoninės sąlygomis.

Gydymas ChondroCelect vyksta dviem etapais.

#### **1 apsilankymas: kremzlės pažeidimo įvertinimas ir biopsija**

Pirmo apsilankymo metu chirurgas įvertins Jūsų kremzlės pažeidimą tiriamosios procedūros (artroskopijos) metu. Artroskopija atliekama per labai mažus įpjovimus odoje naudojant mažo skersmens teleskopą (artroskopą), kuriuo kelio sąnarys apžiūrinamas iš vidaus. Chirurgui nusprendus, kad gydymas ChondroCelect Jums tinkamas, jis/ji paims nedidelį kremzlės ląstelių mėginį (biopsiją) iš jūsų kelio. Šis kremzlės pavyzdys bus naudojamas gaminant ChondroCelect.

Ląstelių atrinkimas ir auginimas ChondroCelect gamybai užtruks mažiausiai keturias savaites.

## **2 apsilankymas: ChondroCelect implantavimas**

Operacijos metu atvėrus kelio sąnarį, kremzlės ląstelės implantuojamos į kremzlės pažeidimo vietą. Tai vadinama „autologinių chondrocitų implantavimu“ (ACI). Jo tikslas – per laiką atkurti sveiką ir veiklią kremzlę pažeidimo vietoje.

Kad kremzlės ląstelės liktų reikiamoje vietoje, virš pažeidimo uždedama biologinė membrana.

### **Reabilitacija**

Kad Jūsų sąnarys gerai gytų, po operacijos apytikriai metus laiko Jūs turėsite vykdyti reabilitacijos programą. Jūsų gydytojas arba fizioterapeutas suteiks Jums daugiau informacijos apie reabilitaciją.

**Labai svarbu griežtai laikytis gydytojo ir (arba) fizioterapeuto nurodymų. Jeigu Jūs nevykdysite savo reabilitacijos plano, gali padidėti gydymo nesėkmės rizika.**

Nukreipdami ir dėdami svorį ant gydyto kelio turite būti labai atsargūs. Reabilitacijos metu palaipsniui, priklausomai nuo Jūsų kūno masės ir kremzlės pažeidimo dydžio, didės svorio tolerancija. Kad apsaugotumėte savo kelį, turėsite dėvėti kelio apsaugą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba fizioterapeutą.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

ChondroCelect, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daugelis ChondroCelect implantavimo šalutinių reiškinių yra susiję su operacija, kurios metu atveriamas kelio sąnarys. Paprastai jie yra pakankamai lengvi ir išnyksta per kelias savaites po operacijos.

Jūs galite atpažinti daugelį su sąnariu susijusių šalutinių reiškinių, jeigu jums pasireiškė tokie simptomai kaip kelio sąnario skausmas, traškėjimas, džerškėjimas, nejudrumas, patinimas, ribotas sulenkimas ir sustingimas. Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, nedelsiant pasakykite gydytojui.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų): sąnario skausmas (artralgija), kremzlės ląstelių išvešėjimas (kremzlės hipertrofija), traškėjimo ar spragtelėjimo pojūtis judinant kelį (sąnario krepitacija) ir sąnario patinimas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (pasireiškia 1–10 vartotojų iš 100): sąnario judesių apribojimas (sąnario fibrozė, sumažėjusi sąnario judesių amplitudė, sumažėjęs judrumas), per didelis sąnarinio skysčio kiekis sąnaryje, sąnario „surakinimas“, sąnario uždegimas (artritas, burzitas, sinovitas), skysčiu užpildyta ertmė kelio sąnaryje (kaulo cista, sinovijos cista), kaulo tynis, kremzlės sutrikimas (chondropatija), gerybinis kaulinis augimas (ekzostozė), kraujas sąnaryje (hemartrozė), sąnario nestabilumas, sąnario sustingimas, pašaliniai elementai sąnaryje, raumenų nusilpimas (raumenų atrofija, Trendelenburg'o požymis), degeneraciniai sąnario sutrikimai (osteoartritas), sausgyslių sutrikimai, sausgyslės uždegimas (tendinitas), apsunkintas gijimas, gydymo nesėkmė, eisenos sutrikimas, padidėjęs implantanto vietos jautrumas, periferinė edema, karščiavimas (pireksija), pooperacinės žaizdos komplikacija (žaizdos vietos reakcija), žaizdos infekcija (įskaitant rožę), paraudimas, rando išvešėjimas, niežulys, rando skausmas, žaizdos atsivėrimas, žaizdos šlapiavimas, implantanto arba membranos išklibimas (transplantanto komplikacija, transplantanto delaminacija), pažeidimas (kremzlės pažeidimas, sąnario pažeidimas), kraujo krešulys giliojoje kojos venoje (giliųjų venų trombozė), didelė kraujosruva (hematoma), paviršinis venų uždegimas (flebitas), pykinimas, skausmas ar nervų sutrikimas (galūnės skausmas, periferinė neuropatija, kompleksinis regioninio skausmo sindromas, autonominė neuropatija), alpimas, apnėja, artroskopija.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (pasireiškia 1–10 vartotojų iš 1 000): nerimas, padidėjęs odos ir regėjimo jautrumas, migrena, mikroinsultas (praeinantis smegenų išemijos priepuolis), riebalų patekimas į kraujotakos

sistemą (embolija riebalais), venų trombozė ir uždegimas (tromboflebitas), plaučių arterijos užsikimšimas (plaučių embolija), niežtintis randas, skausmas kelio priekyje (chondromaliacija), kelio audinio sunykimas (gonartrozė, atrofija), diskomfortas, lėtinis uždegimas (granuliominis pažeidimas).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba fizioterapeutui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti ChondroCelect**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės ir buteliuko po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti 15°C – 25°C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Preparato buteliuką(-us) laikykite Falcon vamzdyje, plastikinėje viršuje užsukamoje talpyklėje, kad apsaugotumėte nuo šviesos ir užteršimo bakterijomis ar grybais.

Negalima švitinti.

Kadangi šis preparatas bus naudojamas Jūsų kelio operacijos metu, ligoninės personalas atsakingas už tinkamą preparato laikymą tiek prieš vartojimą, tiek vartojimo metu, taip pat už teisingą atliekų tvarkymą.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **ChondroCelect sudėtis**

- Veiklioji ChondroCelect medžiaga – tai gydomoji gyvybingų autologinių žmogaus kremzlės ląstelių dozė buteliukuose, kur 4 milijonai ląstelių yra 0,4 ml, tai atitinka 10 000 ląstelių/mikrolitre koncentraciją.
- Pagalbinės medžiagos – sterili Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) terpė, skystis, kurio sudėtyje yra amino rūgščių, vitaminų, druskų ir angliavandenių. Terpė reikalinga ląstelėms buteliuke laikyti.

### **ChondroCelect išvaizda ir kiekis pakuotėje**

ChondroCelect – tai ląstelių suspensija (skystis) implantavimui. Ląstelės laikomos gyvybingos mažame steriliame buteliuke. Preparatas supakuotas į kelis pakavimo medžiagos sluoksnius, užtikrinančius sterilumą ir stabilias temperatūros sąlygas 48 valandas laikant kambario temperatūroje.

Kiekviename pakete yra individuali gydymo dozė, esanti nuo 1 iki 3 buteliukų, priklausomai nuo specifinio dydžio pažeidimui gydyti reikalingo ląstelių kiekio.

### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

Rinkodaros teisės turėtojas:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgija

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

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

Gamintojas:

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM-mm}>.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

#### **IV PRIEDAS**

#### **Papildomo atnaujinimo pagrindimas**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

## **Papildomo atnaujinimo pagrindimas**

Grindžiant nuo pradinio Rinkodaros leidimo išdavimo gautais duomenimis, CHMP (angl. *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use*, Europos Vaistų agentūros žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas) laikosi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis vartojant ChondroCelect yra teigiamas, bet mano, kad šio vaistinio preparato saugumo savybės turi būti atidžiai stebimos dėl šių priežasčių:

Iki šiol tik 907 pacientams buvo skirta šio vaisto, įskaitant pacientus, gydytus ChondroCelect klinikiniuose tyrimuose, skirtuose ChondroCelect rinkodaros leidimo gavimo pagrindimui. Po išleidimo į rinką patirtis, stebėjus tam tikrą skaičių pacientų, t.y. 444 pacientus, ir tolesnio stebėjimo trukmė vis dar gana ribotos, ir negarantuoja neribotą laiką galiojančio rinkodaros teisės atnaujinimo suteikimo.

CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojas turėtų toliau kas 1 metus pateikti PSUR (angl. *Periodic Safety Update Reports*, periodinius saugumo atnaujinimo protokolus).

Todėl, reminatis ChondroCelect saugumo savybėmis, dėl kurių kas 1 metus reikia pateikti PSUR, CHMP padarė išvadą, kad rinkodaros teisės turėtojas turėtų pateikti papildomą atnaujinimo prašymą po 5 metų.

Neberegistruotas vaistinis preparatas