

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ChondroCelect 10.000 cellen/microliter implantatiesuspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereiwitten.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke flacon van het middel bevat 4 miljoen autologe, humane kraakbeencellen in 0,4 ml celsuspensie, overeenkomend met een concentratie van 10.000 cellen/microliter.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantatiesuspensie.

Vóór de resuspensie bevinden de cellen zich op de bodem van de flacon, waarbij ze een gebroken witte laag vormen, en is de hulpstof een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de femorale condylus van de knie (graad III of IV volgens de International Cartilage Repair Society [ICRS]) bij volwassenen. Er mogen concomitante asymptomatische kraakbeenlaesies (ICRS-graad I of II) aanwezig zijn. De werkzaamheid is onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarin de doelmatigheid van ChondroCelect werd beoordeeld bij patiënten met laesies tussen 1 – 5 cm².

4.2 Dosering en wijze van toediening

ChondroCelect moet door een daartoe gekwalificeerde chirurg worden toegediend en mag alleen in ziekenhuizen worden gebruikt. ChondroCelect is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en moet worden toegediend in combinatie met debridement (preparatie van het defecte bed), een fysieke afdekking van de laesie (met een biologische membraan, bij voorkeur een collageenmembraan) en revalidatie.

Dosering

De hoeveelheid cellen die moet worden toegediend, hangt af van de grootte (oppervlakte in cm²) van het kraakbeendefect. Elk product bevat een individuele behandelingsdosis met een voldoende groot aantal cellen voor de behandeling van de laesie waarvan de grootte vooraf door middel van een biopsname is bepaald. De aanbevolen dosis ChondroCelect is 0,8 tot 1 miljoen cellen/cm², overeenkomend met 80 tot 100 microliter product/cm² defect.

Oudere patiënten

Het gebruik van ChondroCelect werd niet bestudeerd bij deze leeftijdsgroep.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld.

ChondroCelect wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor implantatie.

ChondroCelect is uitsluitend bedoeld voor autoloog kraakbeenherstel en wordt aan patiënten toegediend door middel van een autologe-chondrocytenimplantatie (ACI).

De implantatie van ChondroCelect moet onder steriele omstandigheden tijdens een artrotomie plaatsvinden en vereist zowel preparatie van het defecte bed als een afdekking (biologisch membraan) om het implantaat te fixeren. Vóór de membraanfixatie en celimplantatie moet volledige hemostase van het gewricht zijn verkregen. Tijdens de ACI-procedure is een goed, rechtstreeks contact van de geïmplanteerde cellen met het defecte bed uiterst noodzakelijk voor een optimale weefselregeneratie. In klinische studies met ChondroCelect werd een periostlap als biologisch membraan gebruikt. Wetenschappelijke publicaties hebben laten zien dat commercieel beschikbare collageenmembranen als een alternatief voor periost kunnen worden gebruikt bij de ACI-procedure. ChondroCelect is echter niet in klinische studies geëvalueerd in combinatie met collageenmembranen, zij het dat een commercieel beschikbaar collageenmembraan werd gebruikt bij patiënten die met ChondroCelect werden behandeld in het kader van het ‘gebruik voor schrijnende gevallen’ (‘compassionate use’). De veiligheidsgegevens die bij deze patiënten werden verkregen, duiden niet op specifieke veiligheidsproblemen en bevestigen een lagere incidentie van hypertrofie, zoals aannemelijk is op basis van de wetenschappelijke literatuur over het gebruik van collageenmembranen in plaats van periost.

Een technische variant van de ACI-procedure is de celzaaimethode, waarbij de cellen vóór implantatie op een collageenmembraan worden gezaaid. Deze techniek vereist een goede bevestiging met gebruikmaking van hechtingen aan de randen van de collageenmembraan, om een rechtstreeks contact van de geïmplanteerde cellen met het defecte bed te bewerkstelligen. Gebruik van alleen fibrinelijs in plaats van hechtingen om het implantaat te bevestigen, wordt niet aanbevolen.

De implantatie dient te worden gevolgd door een toepasselijk revalidatieschema van ongeveer een jaar, zoals aanbevolen door de arts (zie rubriek 4.4).

De volledige technische details over de procedures die met de implantatietechniek verband houden, worden in de gebruikershandleiding van ChondroCelect gegeven.

Voor informatie over de bereiding en verwijdering van ChondroCelect, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor runderserum. ChondroCelect mag niet worden gebruikt in geval van vergevorderde osteoartritis van de knie. Patiënten met een femorale epifysaire groeischijf die niet volledig gesloten is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

ChondroCelect is een autoloog product en dient in geen geval aan een andere patiënt te worden toegediend. Bij patiënten met een acute of een recente geschiedenis van bot- of gewrichtsinfecties dient de behandeling te worden uitgesteld totdat gedocumenteerd herstel is opgetreden.

Voorzorgen voor gebruik

Concomitante knieproblemen zoals vroege osteoartritis, osteochondritis dissecans (OCD), instabiliteit van de knie, kraakbeenlaesies op andere plaatsen dan de femorale condylus, laesies van de kniebanden of de meniscus, varus- of valgus-malalignment (afwijkende gewichtsverdeling in de knie), en inflammatoir gewrichtslijden zijn potentieel complicerende factoren. In de cruciale studie van ChondroCelect werden patiënten met deze comorbide knieaandoeningen van behandeling uitgesloten. Waar mogelijk dienen concomitante knieproblemen vóór of uiterlijk ten tijde van de implantatie van ChondroCelect te worden gecorrigeerd.

In de cruciale studie had de body-mass index (BMI) geen invloed op het resultaat, maar uit bibliografische gegevens blijkt dat een BMI > 30 het succes van de ingreep negatief kan beïnvloeden.

Revalidatie

Na de implantatie dient de patiënt een toepasselijk revalidatieschema te volgen en moet de lichamelijke activiteit worden hervat zoals door de arts wordt aanbevolen. Afhankelijk van de locatie, de grootte van de laesie en het profiel van de patiënt zijn toepasselijke revalidatie-instructies ontwikkeld. Te vroege en krachtige activiteit kan het implantaat en het klinisch voordeel van ChondroCelect in gevaar brengen. Om deze reden dient de behandelde knie te worden beschermd overeenkomstig de aanbevelingen die zijn samengevat in het toepasselijke revalidatieschema, om vroege schade te voorkomen die tot implantaatfalen zou kunnen leiden.

Bijzonderheden en informatie over het toepasselijke revalidatieschema worden in de gebruikershandleiding van ChondroCelect gegeven.

Gevallen waarin ChondroCelect niet kan worden geleverd

In sommige gevallen is het mogelijk dat de bron-chondrocyten van de patiënten niet kunnen worden vermeerderd of dat niet aan de vrijgiftecriteria wordt voldaan, vanwege een te slechte kwaliteit van het biopt, patiëntkenmerken of een productiefout. Daarom kan het voorkomen dat ChondroCelect niet kan worden geleverd. De chirurg zal hier zo vroeg mogelijk in het proces van in kennis worden gesteld, en dient dan een andere behandeling voor de betreffende patiënt te kiezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij ACI-ingrepen wordt routinematig van fibrinelijm gebruik gemaakt om de buitenranden vast te zetten en om de waterdichtheid te verbeteren van het compartiment van het biologische membraan dat als afdekking van het defect wordt gebruikt. Het gebruik van fibrinelijm in het defecte kraakbeenbed is niet aanbevolen, aangezien dit tot aanzienlijk slechtere resultaten kan leiden (zie rubriek 5.3).

Fibrine-afdichtingsproducten verschillen sterk wat hun kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling betreft. In vitro werden interactiestudies gedaan met een commercieel beschikbare fibrinelijm die aprotinine (een fibrinolysremmer van boviene oorsprong) bevat. Uit deze studies is gebleken dat dit type fibrineafdichting veilig met ChondroCelect kan worden gebruikt. Er zijn geen interactiestudies met andere typen fibrinelijmen uitgevoerd. Bij concomitant gebruik van een ander type fibrinelijm met een synthetische fibrinolysremmer (tranexaminezuur) in de cruciale klinische studie zijn echter geen veiligheidsproblemen aan het licht gekomen.

Pijnmedicatie dient te worden gebruikt conform de aanbevelingen van de verantwoordelijke chirurg.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap.

Conventionele reproductie- en ontwikkelingsstudies (naar toxiciteit) worden niet relevant geacht, gezien de aard en het beoogde klinische gebruik van de autologe cellen.

Omdat ChondroCelect wordt gebruikt om een kraakbeendefect van de knie te herstellen en het via een open-knieoperatie middels de ACI-ingreep wordt geïmplant, wordt het niet aanbevolen tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ChondroCelect tijdens borstvoeding. Wegens de lokale toepassing van ChondroCelect bij de vrouw worden geen bijwerkingen voor het kind verwacht.

Bij het besluit om te stoppen of door te gaan met borstvoeding dienen de mogelijke voordelen van de behandeling voor de vrouw, en de mogelijke risico's voor het kind tegen elkaar te worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van de behandeling met ChondroCelect op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de chirurgische aard van de basisprocedure heeft implantatie van ChondroCelect een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de revalidatieperiode die op de behandeling met ChondroCelect volgt, dienen de patiënten hun behandelend arts te raadplegen en zijn of haar advies strikt op te volgen.

Tijdens de revalidatieperiode kunnen het besturen van een auto en het bedienen van machines aan beperkingen onderhevig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij de doelpopulatie werden 51 patiënten met ChondroCelect behandeld. Bij deze patiënten werd een periostlap gebruikt om het implantaat af te dekken. Bij 78,4% van de patiënten werden bijwerkingen gezien gedurende een postoperatieve follow-upperiode van 36 maanden.

Gerelateerd aan ChondroCelect:

- artralgie
- kraakbeenhypertrofie
- gewrichtscrepitatie
- vochtophoping in gewricht
- mislukte behandeling
- delaminatie.

De vermelde bijwerkingen zijn de bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waarbij delaminatie en mislukte behandeling de meest ernstige bijwerkingen zijn.

Gerelateerd aan chirurgische knie-procedure

- (postoperatieve) gewrichtszwelling
- artralgie
- pyrexie
- artrofibrose
- verminderde bewegelijkheid van de knie

Het merendeel van de gerapporteerde bijwerkingen werd verondersteld met de chirurgische open-knieprocedure verband te houden. In het algemeen waren deze bijwerkingen mild en verdwenen ze in de weken na de ingreep.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst vermeld.

Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Bloedvataandoeningen		Diepe veneuze trombose, hematoom, oppervlakkige flebitis	Vetembolie, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas-		Apneu	Longembolie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot <1/100
en mediastinumaandoeningen			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Ondoeltreffend therapeutisch product, loopstoornis, afgenomen genezing, overgevoeligheid op implantatieplaats, perifeer oedeem, pyrexie	Atrofie, ongemak, granulomateuze laesie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Implantaatcomplicatie, implantaatdelaminatie, kraakbeenletsel, letsel, gewrichtsletsel, procedureplaatsreactie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, kraakbeenhypertrofie, gewrichtscrepitatie, gewrichtszwelling	Artrofibrose, verminderd bewegingsbereik van het gewricht, gewrichtseffusie, gewricht op slot, artritis, artropathie, botcyste, botzwelling, bursitis, chondropathie, exostose, hemartrose, instabiliteit van het gewricht, gewrichtsstijfheid, los deeltje in het gewricht, verminderde mobiliteit, spieratrofie, osteoartritis, synoviale cyste, synovitis, peesaandoening, tendinitis	Chondromalacie, gonartrose
Zenuwstelselaandoeningen		Autonome neuropathie, complex regionaal pijnsyndroom, pijn in extremiteit, perifere neuropathie, syncope, symptoom van Trendelenburg	Hyperesthesie, migraine, fotofobie, tansient ischaemic attack
Onderzoeken		Artroscopie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Wondinfectie, erysipelas, erytheem,	Jeukend litteken

Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot <1/100
		hypertrofisch litteken, postoperatieve wondcomplicatie, pruritus, littekenpijn, wonddehiscentie, wondsecretie	
Psychische stoornissen			Angst
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Artrofibrose

Bij het gebruik voor schrijnende gevallen werden een hogere incidentie van artrofibrose en een verminderd bewegingsbereik van het gewricht gezien in een subgroep van patiënten met een patellaire laesie (respectievelijk 8,2% en 13,1%) in vergelijking met patiënten met niet-patellaire laesies (respectievelijk 0,6% en 2,6%).

Kraakbeenhypertrofie

Bij het merendeel van de 370 patiënten die waren opgenomen in het programma voor schrijnende gevallen, werd een collageenmembraan in plaats van een periostlap gebruikt om het defect af te dekken. Volgens de vakliteratuur van dit moment kan de incidentie van kraakbeenhypertrofie worden verminderd door een collageenmembraan in plaats van een periostlap te gebruiken om de laesieplaats af te dekken (Gooding et al., 2006; Niemeyer et al., 2008). Wanneer een collageenmembraan werd gebruikt om de laesieplaats na applicatie van ChondroCelect af te dekken, werd voor de incidentie van kraakbeenhypertrofie 1,8% gerapporteerd, vergeleken met 25% in alleen de gerandomiseerde, gecontroleerde studie.

Synovitis en subchondrale botletsels werden gemeld in diermodellen en zijn mogelijke risico's bij het gebruik van ChondroCelect.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere geneesmiddelen voor aandoeningen in het musculo-skeletaal stelsel, ATC code: M09AX02

Er zijn geen conventionele farmacodynamische studies voor ChondroCelect uitgevoerd.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van ChondroCelect werd onderzocht in een fase III-, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (TIG/ACT/01/2000) en de eerste twee jaar van de vier jaar durende verlengingsfase

daarvan (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect werd vergeleken met de microfractuur-procedure voor het herstel van symptomatische enkelvoudige kraakbeenlaesies van de femorale condyli van de knie. 51 patiënten werden met ChondroCelect behandeld, terwijl 61 patiënten met microfracturen werden behandeld. Patiënten in de leeftijd van 18 tot 50 jaar, die een enkelvoudige symptomatische kraakbeenlaesie van de femorale condylus hadden met een oppervlakte tussen 1 en 5 cm², voldeden aan de inclusiecriteria. De patiënten konden therapienaïef zijn of konden tevoren een of meer artroscopische of andere chirurgische herstellingrepen hebben ondergaan. Patiënten met een patellofemorale kraakbeenlaesie, OCD, een laesiediepte van meer dan 0,5 cm, een eerdere meniscustransplantatie, een eerdere mozaïekplastiek en een eerdere behandeling met microfracturen binnen de laatste twaalf maanden, werden uitgesloten. De patiënten moesten akkoord gegaan met actieve deelname aan een streng revalidatieprotocol en follow-upprogramma.

De mediane tijd sinds het ontstaan van het knieletsel was in de ChondroCelect-groep iets langer dan in de microfractuurgroep (2,0 jaar versus 1,6 jaar). In de groep die met ChondroCelect werd behandeld, hadden meer patiënten eerder een knieoperatie ondergaan dan in de microfractuurgroep (88% versus 77%). In de ChondroCelect-groep had 77% van de patiënten een mediaal en 23% een lateraal condylusdefect.

Histologisch onderzoek van het herstelbiopt na 12 maanden liet in de ChondroCelect-arm een beter structureel herstel zien dan in de microfractuur-arm. In beide behandelingsarmen werd voortschrijdende verbetering tot 36 maanden gezien op de klinische uitkomstmaat KOOS ('Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score'). Het geschatte voordeel was groter in de ChondroCelect-groep, maar de resultaten bleken uiteindelijk toch niet statistisch significant. Op dit tijdstip werden 41 patiënten in de ChondroCelect-arm en 49 patiënten in de microfractuur-arm geëvalueerd. Patiënten bij wie sinds het begin van de symptomen minder dan drie jaar waren verstreken (n = 27 in de ChondroCelect-arm en n = 32 in de microfractuur-arm) hadden het meeste baat van ChondroCelect. Voor de patiënten bij wie de tijdsduur sinds het begin van de symptomen langer was, waren er geen duidelijke verschillen tussen de twee groepen. Re-interventies aan de behandelde laesie vanwege delaminatie van het implantaat of loslating van het periost kwamen bij 2 van 51 patiënten voor binnen 36 maanden na de implantatie van ChondroCelect, en bij 7 van de 61 patiënten die met de microfractuurtechniek waren behandeld; bij deze patiënten was het kraakbeenherstel in het algemeen onvoldoende of ondeugdelijk.

Na de follow-upperiode van 5 jaar werden 37 patiënten in de ChondroCelect-groep geëvalueerd en 40 in de microfractuurgroep. Globaal hield het klinisch relevante voordeel van de ChondroCelect-implantatie dat was waargenomen 36 maanden na baseline stand tot 60 maanden na behandeling. Op dat punt kon tussen ChondroCelect en microfractuur geen statistisch significant verschil worden waargenomen wat hun klinisch voordeel betreft. In de patiëntensubgroep met recente symptoomontwikkeling (< 3 jaar) was het klinische voordeel van ChondroCelect aanzienlijk groter dan dat van microfractuur. Dit bevestigt de resultaten van 36 maanden na de behandeling. Bij patiënten die al langer symptomen vertonen, waren de resultaten van beide behandelingen vergelijkbaar. Bij zeven patiënten die met ChondroCelect werden behandeld, was een nieuwe ingreep nodig, tegenover 10 patiënten in de microfractuurgroep. Behandelingsfalen in de ChondroCelect-groep hield gewoonlijk verband met delaminatie van het transplantaat.

Patiënten met laesies groter dan 5 cm² zijn alleen behandeld in het kader van het gebruik voor schrijnende gevallen. De veiligheidsgegevens die bij deze patiënten werden verkregen, wijzen niet op een speciaal veiligheidsprobleem. Naar verwachting zullen in de toekomst meer klinische gegevens bij patiënten met grotere laesies worden verzameld.

Zestien patiënten onder de 18 jaar zijn met ChondroCelect behandeld in het kader van het gebruik voor schrijnende gevallen. Bij deze patiënten werden geen specifieke veiligheidsproblemen aangetoond. Indien de verantwoordelijke chirurg op basis van een kosten-batenbeoordeling behandeling van een patiënt onder de 18 jaar overweegt, dient er speciaal op te worden gelet dat de groeiplaat volledig gesloten is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het product wordt lokaal geïmplanteerd.

De aard en het beoogde gebruik van ChondroCelect zijn zodanig dat conventionele studies inzake farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens op basis van implantatie van geëxpandeerde kraakbeencellen in geiten en muizen duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

In studies bij geiten werden tien weken na de ingreep bij de meeste dieren, inclusief de controledieren, lichte tekenen van synovitis gezien. De ontsteking verdween op den duur vanzelf en de parameters bereikten weer hun uitgangswaarde, waarbij bij een klein dieren aantal dieren slechts enkele zeer lichte en lokale tekenen van synovitis resteerden. Hoewel deze reacties waarschijnlijk grotendeels met de ingreep verband houden, kan een mogelijke invloed van de geëxpandeerde chondrocyten niet volledig worden uitgesloten.

In een studie bij schapen werd bij de meeste dieren penetratie van de getransplanteerde cellen in het subchondrale bot gezien; in twee van deze gevallen was sprake van volledige penetratie van het onderliggende beenmerg. Deze bevinding houdt mogelijk verband met het feit dat deze modellen niet in staat zijn om onder de niet-gewichtdragende omstandigheden na de ingreep een progressieve belasting uit te voeren en kan daarom niet helemaal als zodanig naar de situatie bij de mens worden geëxtrapoleerd.

Een technische variant van de ACI-procedure is de celzaaimethode, waarbij de cellen vóór implantatie op een collageenmembraan worden gezaaid. Uit een preklinische studie bij het orthotopische geitmodel bleken de resultaten van deze techniek vergelijkbaar te zijn met die van de Brittberg-techniek, mits werd gezorgd voor een goede bevestiging met gebruikmaking van hechtingen aan de randen van de collageenmembraan. Het gebruik van fibrinlijm in het defecte bed in plaats van het gebruik van hechtingen om het implantaat te bevestigen, leidde over het geheel genomen tot slechte resultaten, waarschijnlijk als gevolg van minder direct contact van de geïmplanteerde cellen met het defecte bed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (bevat aminozuren, vitaminen, zouten en koolhydraten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

48 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15 °C – 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar de geneesmiddelflacon(s) in de falcon-buis in de buitenverpakking met plastic schroefdeksel, ter bescherming tegen licht en besmetting met bacteriën/schimmels.

Niet bestralen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

ChondroCelect wordt geleverd als een individuele behandelingsdosis (falcon-buis) die in 1 tot 3 glazen type I-flacons van 1 ml zit. Elke flacon bevat 0,4 ml van een suspensie met autologe humane kraakbeencellen en is afgesloten met een chlorobutyl stop en een aluminium verzegeling.

De flacons zijn in een steriele falcon-buis met een plastic schroefdeksel geplaatst.

De falcon-buis is geplaatst in een houder met een plastic schroefdeksel, tezamen met operatiematerialen (1 steriele spuit van 1 ml, 1 intraveneuze katheter van 18 G en twee stuks Vicryl 6.0) en een temperatuurmonitor.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ChondroCelect is uitsluitend voor autoloog gebruik bedoeld. Controleer voor de operatie of de naam van de patiënt overeenkomt met de identificatie van de patiënt/donor op de zendingsdocumentatie en de geneesmiddelflacon.

ChondroCelect moet voor de toediening opnieuw worden gesuspenseerd door voorzichtig op de flacon te tikken om de cellen weer in suspensie te brengen.

ChondroCelect mag niet worden gesteriliseerd. Indien de ChondroCelect-flacon beschadigd is of als de steriliteit gecompromitteerd is, mag het middel niet worden gebruikt en moet het naar TiGenix worden teruggestuurd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/563/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM
BESTANDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET
GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

De vergunninghouder zorgt ervoor dat het geneesmiddel uitsluitend wordt geleverd aan zorginstellingen die voldoen aan de in het risicobeheerplan neergelegde criteria.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Geneesmiddelenbewakingssysteem**

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat alle bij de manipulatie en toediening van ChondroCelect (of de componenten hiervan) betrokken chirurgen, artsen en ander medisch personeel alsmede al diegenen die een rol spelen bij de follow-up van met ChondroCelect behandelde patiënten in de zorginstelling, getraind worden conform het opleidingsprogramma als beschreven in het risicobeheerplan, voordat het geneesmiddel aan een specifieke zorginstelling wordt geleverd.

Het opleidingsprogramma voor artsen en medisch personeel bevat de volgende onderdelen:

- Trainingsmateriaal voor chirurgen
- Trainingsmateriaal voor artsen en ander medisch personeel
- Een door de patiënten te ondertekenen formulier, voordat zij de behandeling met ChondroCelect ondergaan, dat zij hiermee instemmen en op de hoogte zijn van de eventuele gevolgen (“informed consent”).

Het trainingsmateriaal voor de chirurgen bevat de volgende belangrijke onderdelen en instructiematerialen:

- Samenvatting van productkenmerken
- De procedure voor biopsname
- De in de operatiekamer af te lopen checklist onmiddellijk voordat de eerste incisie wordt verricht: verifiëren dat het de juiste patiënt betreft, het juiste geneesmiddel, de juiste plaats van implantatie, en dat het juiste type biologisch membraan en fibrineliem in de procedure wordt gebruikt
- De procedure voor implantatie via kniegewrichtsartrotomie
- Het protocol voor de follow-up.

Het trainingsmateriaal voor het andere medisch personeel bevat de volgende belangrijke onderdelen en instructiematerialen:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Mededeling dat het nodig is donoren te screenen aan de hand van een patiëntenvragenlijst en laboratoriumtests voor hepatitis C, hepatitis B, hiv en syfilis
- Instructiewijzer met betrekking tot de manipulatie van de biopsname
- Instructiewijzer met betrekking tot de manipulatie van ChondroCelect en het prepareren van het middel voor de implantatie
- Het schema voor follow-up van de patiënten
- De aanbevolen fysiotherapie.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Houder met witte schroefdeksel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ChondroCelect 10.000 cellen/microliter implantatiesuspensie.

Gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereiwitten.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon van het middel bevat 4 miljoen autologe, humane kraakbeencellen in 0,4 ml, overeenkomend met een concentratie van 10.000 cellen/microliter.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Implantatiesuspensie.

1 falcon-buis met 1, 2 of 3 flacons (x 0,4 ml)

De flacons worden geleverd met operatiematerialen (1 steriele spuit van 1 ml, 1 i.v. katheter van 18 G en 2 stuks Vicryl-hechtdraad 6.0)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor implantatie.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren tussen 15 °C – 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaars de geneesmiddelflacon(s) in de falcon-buis in de buitenverpakking met plastic schroefdeksel, ter bescherming tegen licht en besmetting met bacteriën/schimmels.

Niet blootstellen aan radioactieve straling (röntgenstraling).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

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

info@tigenix.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/563/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Partij {partijnummer}

Nummer patiënt (Pt. nr.) {patiëntnummer}

Initialen patiënt (Pt. initialen) {patiëntinitialen}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE TUSSENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Falcon-buis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ChondroCelect 10.000 cellen/microliter implantatiesuspensie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

4. PARTIJNUMMER, DONATIE- EN PRODUCTCODES

Lot {lotnummer}

Pt. nr. {patiëntnummer}

Initialen patiënt {patiëntinitialen}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1, 2 of 3 flacons (x 0,4 ml)

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ChondroCelect

2. TOEDIENINGSWEG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD maand JJJJ} om {uur} CET

4. PARTIJNUMMER, DONATIE- EN PRODUCTCODES

Partij {partijnummer}

Pt. nr. {patiëntnummer}

Initialen patiënt {patiëntinitialen}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ChondroCelect 10.000 cellen/microliter implantatiesuspensie

Gekarakteriseerde, levende, autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met expressie van specifieke markereitwitten

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, chirurg of fysiotherapeut.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, chirurg of fysiotherapeut.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt ChondroCelect gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt ChondroCelect gebruikt?

ChondroCelect bestaat uit autologe gekweekte kraakbeencellen. Het product is gemaakt uit een klein monster (biopt) van kraakbeencellen, dat uit uw knie is afgenomen.

- **Autoloog** betekent dat uw eigen cellen worden gebruikt om ChondroCelect te maken.
- **Kraakbeen** is een weefsel dat in elk gewricht aanwezig is. Het beschermt de uiteinden van onze botten en zorgt ervoor dat onze gewrichten soepel functioneren.

ChondroCelect wordt bij volwassenen gebruikt voor het repareren van enkelvoudige kraakbeendefecten in de femorale condylus van de knie. Een defect kan door een acuut letsel worden veroorzaakt, zoals door een val. Ook kunnen defecten door herhaalde letsels ontstaan als gevolg van overgewicht of door verkeerde gewichtsbelasting van de knie als gevolg van een kniemisvorming.

- De **femorale condylus** is het uiteinde van het dijbeen en maakt deel uit van uw knie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel of voor runderserum. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U lijdt aan vergevorderde osteoartritis (een degeneratieve gewrichtsziekte) in uw knie.
- De groeischijf van uw knie is niet volledig gesloten

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, chirurg of fysiotherapeut voordat u dit middel gebruikt.

- Als u een acute of recente geschiedenis van bot- of gewrichtsinfecties hebt, moet de behandeling worden uitgesteld totdat gedocumenteerd herstel is opgetreden.

- Het gebruik van ChondroCelect wordt over het algemeen niet aanbevolen indien u te zwaar bent (dat wil zeggen een body-mass index van meer dan 30 hebt), omdat dit tot slechtere resultaten van de behandeling kan leiden. Uw chirurg zal u meer informatie geven.
- ChondroCelect wordt niet aanbevolen voor het herstel van kraakbeendefecten op andere plaatsen van de femorale condylus.
- ChondroCelect dient te worden geïmplantéerd in een knie die voor de rest gezond is. Dit betekent dat andere knieproblemen, zoals letsels van de kniebanden of de meniscus, vóór of tijdens de implantatie van ChondroCelect moeten worden gecorrigeerd.
- U moet uw lichamelijke activiteiten hervatten volgens het revalidatieschema dat door de fysiotherapeut wordt aanbevolen. Te vroege en krachtige activiteit kan het implantaat en de duurzaamheid van het klinisch voordeel van ChondroCelect in gevaar brengen.

Andere gevallen waarin ChondroCelect niet kan worden geleverd

Zelfs indien de chirurg al een klein monster kraakbeencellen (een biopt) heeft afgenomen, dat nodig is om het middel te maken, kan het zijn dat u niet in aanmerking komt voor een behandeling met ChondroCelect. De reden hiervoor kan zijn dat de kwaliteit van het biopt niet goed genoeg is om ChondroCelect te maken, of soms kunnen de cellen niet in het laboratorium worden opgekweekt of voldoen de cellen na vermeerdering niet aan alle kwaliteitseisen. Uw arts zal hierover worden geïnformeerd en zal een andere behandeling voor u moeten kiezen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van ChondroCelect wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ChondroCelect nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of fysiotherapeut.

Het is niet onderzocht of ChondroCelect veilig met andere geneesmiddelen kan worden gebruikt.

Vraag uw arts welke pijnmedicatie u veilig kunt gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is niet aangetoond of ChondroCelect veilig kan worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

ChondroCelect wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, moet u uw arts daarvan in kennis stellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De chirurgische ingreep zal een grote invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de revalidatieperiode kunnen het besturen van een auto en het bedienen van machines aan beperkingen onderhevig zijn. U moet zich tijdens deze periode strikt houden aan het advies van uw arts, chirurg of fysiotherapeut.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ChondroCelect kan uitsluitend door een orthopedisch chirurg in een ziekenhuis worden voorgeschreven en geïmplantéerd.

De behandeling met ChondroCelect bestaat uit twee stappen.

Bezoek 1: beoordeling van het kraakbeendefect en biopsie

Bij het eerste bezoek beoordeelt de chirurg het kraakbeendefect tijdens een kijkoperatie (artroscoopie). Ten behoeve van de artroscoopie worden heel kleine sneetjes in de knie gemaakt en kan met een smalle kijker in

het binnenste van de knie worden gekeken. Als de chirurg besluit dat behandeling met ChondroCelect geschikt voor u is, zal hij of zij een klein monster kraakbeencellen (een biopt) uit uw knie nemen. Dit kraakbeenmonster wordt gebruikt om ChondroCelect te maken. Het duurt minstens vier weken voordat de cellen om ChondroCelect te maken zijn geselecteerd en opgekweekt.

Bezoek 2: implantatie van ChondroCelect

De kraakbeencellen worden tijdens een open-knieoperatie in het kraakbeendefect geïmplanteerd. Dit noemt men een 'autologe-chondrocytenimpantatie' (ACI). Het doel is dat het defect op den duur met gezond en goed functionerend kraakbeen is gerepareerd.

Om de kraakbeencellen op hun plaats te houden wordt een biologisch membraan over het defect gehecht.

Revalidatie

Na de operatie zult u gedurende ongeveer een jaar een revalidatieprogramma moeten volgen, zodat uw knie goed kan genezen. Uw arts of fysiotherapeut zal u meer informatie geven over uw revalidatie.

Het is heel belangrijk dat u zich precies aan de adviezen van uw arts en/of fysiotherapeut houdt. Indien u zich niet aan uw revalidatieschema houdt, is de kans dat de behandeling mislukt groter.

U moet heel voorzichtig zijn met het buigen en belasten van uw behandelde knie. Tijdens de revalidatieperiode zal het belastingsniveau geleidelijk toenemen, afhankelijk van uw gewicht en de grootte van het kraakbeendefect. Om uw knie te beschermen zult u een brace moeten dragen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of fysiotherapeut.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen van de implantatie van ChondroCelect zijn bijwerkingen die met de open-knieoperatie verband houden. In het algemeen zijn deze bijwerkingen heel licht en verdwijnen ze in de weken na de operatie.

U kunt de meeste bijwerkingen die met het gewricht verband houden herkennen aan klachten als pijn, een knappend of knetterend geluid, op slot zitten van het gewricht, zwelling, niet goed kunnen buigen en stijfheid van de knie. Als u een van deze symptomen opmerkt, moet u dat direct aan uw arts vertellen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij meer dan 1 op 10 gebruikers) zijn: gewrichtspijn (artralgie), overmatige groei van de kraakbeencellen (kraakbeenhypertrofie), knappend of knetterend geluid bij het bewegen van de knie (crepitatie van het gewricht) en zwelling van het gewricht.

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers): beperking van de bewegingsmogelijkheden van de knie (artrofibrose, verminderd bewegingsbereik, afgenomen beweeglijkheid), een te grote hoeveelheid gewrichtsvloeistof in het gewricht (gewrichtseffusie), het gewricht zit op slot, gewrichtsontsteking (artritis, bursitis, synovitis), een met vocht gevulde holte in de knie (botcyste, synoviale cyste), botzwelling, kraakbeenstoornis (chondropathie), goedaardige botwoekering (exostose), bloed in het gewricht (haemarthros), instabiliteit van het gewricht, stijfheid van het gewricht, losliggend deeltje in het gewricht, spierverswakking (spieratrofie, teken van Trendelenburg), degeneratieve gewrichtsaandoening (osteoartritis), peesaandoening, ontsteking van de pees (tendinitis), slechte genezing, mislukking van de behandeling, loopstoornis, overgevoeligheid van de implantatieplaats, perifeer oedeem, koorts, postoperatieve wondcomplicatie (reactie op de plaats van de wond), wondinfectie (inclusief

erysipelas), roodheid, overgroei van litteken, jeuk, littekenpijn, wondloslating, wondsecretie, loslating van het implantaat of membraan (implantaatcomplicatie, delaminatie van het implantaat), letsel (kraakbeenletsel, gewrichtsletsel), bloedstolsel in een diepe ader van het been (diepe veneuze trombose), grote blauwe plek (hematoom), ontsteking van een oppervlakkige ader (flebitis), misselijkheid, pijn of zenuwaandoening (pijn in arm of been, perifere neuropathie, complex regionaal pijnsyndroom, autonome neuropathie), flauwvallen, ademstilstand (apneu), artroscopie.

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers zijn: angst, huid- en oogovergevoeligheid), migraine, miniberoerte ('transient ischaemic attack' of TIA), vet dat in de bloedsomloop komt (vetembolie), aderverstopping en -ontsteking (tromboflebitis), afsluiting van een longslagader (longembolie), jeukend litteken, pijn aan de voorzijde van de knie (chondromalacie), knieweefselafbraak (gonartrose, atrofie), ongemak, chronische ontsteking (granulomeuze laesie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of fysiotherapeut. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking en flacon na EXP.

Bewaren tussen 15 °C – 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar de geneesmiddelflacon(s) in de flacon-buis in de buitenverpakking met plastic schroefdeksel, ter bescherming tegen licht en besmetting met bacteriën/schimmels.

Niet bestralen.

Omdat dit product tijdens uw knieoperatie wordt gebruikt, is het ziekenhuispersoneel er verantwoordelijk voor dat het product vóór en tijdens het gebruik op de juiste wijze wordt bewaard, en dat het op de juiste wijze wordt verwijderd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel bestaat uit een behandelingsdosis van levende, autologe (van de patiënt zelf afkomstige), menselijke kraakbeencellen in flacons met 4 miljoen cellen in 0,4 ml, overeenkomend met een concentratie van 10.000 cellen/microliter.

De andere stof in dit middel is steriel, gebufferd 'Dulbecco's Modified Eagles Medium' (DMEM), een vloeistof die aminozuren, vitaminen, zouten en koolhydraten bevat en waarin de cellen in de flacon worden bewaard.

Hoe ziet ChondroCelect eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ChondroCelect is een celsuspensie (een vloeistof) voor implantatie. De cellen worden in leven gehouden in een kleine, steriele flacon. Het product is in verscheidene lagen verpakkingsmateriaal verpakt, die steriliteit garanderen en ervoor zorgen dat de temperatuur gedurende 48 uur constant blijft, indien het product bij kamertemperatuur wordt bewaard.

Elke verpakking bevat een individuele behandelingsdosis die uit 1 tot 3 flacons bestaat, afhankelijk van het aantal cellen dat nodig is om de specifieke grootte van het defect te behandelen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

België

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijlage IV
Redenen voor een extra verlenging

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Redenen voor een extra verlenging

Op basis van de gegevens die beschikbaar zijn gekomen sinds de toekenning van de eerste marktvergunning, oordeelt het Comité voor Geneesmiddelen voor Menselijk Gebruik (CHMP) dat de baten-risicoverhouding van ChondroCelect positief blijft, maar is het Comité wel van mening dat het veiligheidsprofiel om de volgende redenen nauwlettend moet worden gevolgd:

Slechts 907 patiënten zijn tot nu toe blootgesteld, waaronder patiënten behandeld met ChondroCelect in klinische studies uitgevoerd ter ondersteuning van de marktvergunning van ChondroCelect. Post-marketing ervaring met betrekking tot patiëntenaantallen, dwz. 444 patiënten, en de duur van de follow-up zijn nog vrij beperkt en garanderen geen toekenning van een verlenging met een onbeperkte geldigheidsduur.

Het CHMP heeft besloten dat de vergunninghouder elk jaar een Periodic Safety Update Report (PSUR) moet blijven indienen.

Op basis van het veiligheidsprofiel van ChondroCelect, dat de indiening van 1-jaarlijkse PSUR's vereist, heeft het CHMP geconcludeerd dat de vergunninghouder een extra verlengingsaanvraag moet indienen over 5 jaar.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd