

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter suspensjon til implantasjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Karakteriserte levedyktige autologe bruskceller, formert *ex vivo*, som uttrykker spesifikke markørproteiner.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert hetteglass inneholder 4 millioner autologe humane bruskceller i 0,4 ml celleduspensjon, tilsvarende en konsentrasjon på 10 000 celler/mikroliter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon til implantasjon

Før resuspensjon ligger cellene som et bunnfall i beholderen og danner et off-white lag, mens hjelpestoffet er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reparasjon av enkle symptomatiske bruskdefekter på lårbenets kondyler i kneet (International Cartilage Repair Society [ICRS] grad III eller IV) hos voksne personer. Samtidige asymptomatiske brusklesjoner (ICRS grad I eller II) kan være tilstede.

Effekten ble demonstrert basert på en randomisert kontrollert utprøving som evaluerte effekten av ChondroCelect hos pasienter med lesjoner på 1-5cm².

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ChondroCelect skal administreres av en tilstrekkelig kvalifisert kirurg og skal kun brukes på sykehus. ChondroCelect er kun til autolog bruk og skal administreres i sammenheng med debridement (oppryddning i skadeområdet), en fysisk forsegling av lesjonen (plassering av en biologisk membran, fortrinnsvis en kollagenmembran) og rehabilitering.

Dosering

Antall celler som skal administreres er avhengig av bruskdefektens størrelse (overflate i cm²). Hvert legemiddel inneholder en individuell behandlingsdose med et tilstrekkelig antall celler til behandling av den forårsaksbestemte lesjonsstørrelsen, målt ved biopsi. Den anbefalte dosen ChondroCelect er 0,8 til 1 million celler/cm², noe som tilsvarer 80 til 100 mikroliter legemiddel/cm² defekt.

Eldre populasjon

Bruken av ChondroCelect har ikke blitt studert i denne aldersgruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten hos barn og ungdom (i alderen under 18 år) er ikke fastlagt. ChondroCelect anbefales derfor ikke til barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Til implantasjon.

ChondroCelect skal kun brukes til autolog bruskreparasjon, og blir administrert til pasienter i en prosedyre for autolog kondrocyttimplantasjon (ACI).

Implantasjon av ChondroCelect skal gjøres ved artrotomi under sterile forhold, og krever både klargjøring av skadeområdet og en forsegling (biologisk membran) for å beskytte implantatet. Fullstendig hemostase i leddet må oppnås før fiksering av membranen og celleimplantasjon. Under ACI-prosedyren er det viktig å sikre at det oppnås en god, direkte kontakt mellom de implanterte cellene og den defekte sengen, fordi denne kontakten er av avgjørende betydning for optimal tilheling. I kliniske studier med ChondroCelect ble en periostlapp brukt som biologisk membran. Vitenskapelige publikasjoner har vist at kommersielt tilgjengelige kollagenmembraner kan brukes som et alternativ til periost i ACI-prosedyrer. ChondroCelect har imidlertid ikke blitt vurdert sammen med kollagenmembraner i kliniske studier, selv om en kommersielt tilgjengelig kollagenmembran er blitt brukt hos pasienter som ble behandlet med ChondroCelect gjennom godkjenningsskritak. Sikkerhetsdataene som er fremskaffet fra disse pasientene tyder ikke på spesielle sikkerhetsanliggender, og bekrefter en lavere forekomst av hypertrofi som antydnet av vitenskapelig litteratur om bruken av kollagenmembraner sammenlignet med periost.

En teknisk variant av ACI-prosedyren er celledyrkingsmetoden, hvor cellene dyrkes på en kollagenmembran før implementering. I denne teknikken kreves en god fiksering ved bruk av sting på kantene av kollagenmembranen for å sikre en direkte kontakt mellom de implanterte cellene og den defekte sengen. Det anbefales ikke å bare bruke fibrinlim i stedet for sting for å feste implantatet.

Implantasjonen skal etterfølges av et hensiktsmessig rehabiliteringsopplegg i omtrent ett år, som anbefalt av legen (se pkt. 4.4).

Utførlige tekniske detaljer om prosedyrer i sammenheng med denne implantasjonsteknikken gis i brukerveiledningen til ChondroCelect.

For informasjon om klargjøring og håndtering av ChondroCelect, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller bovins serum.

ChondroCelect skal ikke brukes ved fremskreden osteoartritt i kneet.

Pasienter med epifyseskive i lårbeinet som ikke er helt lukket

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

ChondroCelect er et autologt legemiddel og skal aldri administreres til andre pasienter.

Pasienter med akutte eller nylige ben- eller leddinfeksjoner må midlertidig få behandlingen utsatt inntil pasienten er dokumentert frisk igjen.

Forsiktighetsregler

Sammenfallende kneproblemer som tidlig osteoartritt, osteokondritt (OCD), ustabilitet i kneet, bruskesjoner på andre steder enn lårbenets kondyler, lesjoner på kneets leddbånd eller menisken, varus- eller valgusfeilstilling (abnorm vektfordeling i kneet), og inflammatorisk leddsykdom er mulige kompliserende faktorer. I en nøkkelstudie av ChondroCelect ble pasienter med nevnte komorbiditeter i kneet utelukket fra behandlingen. Om mulig skal sammenfallende kneproblemer rettes opp før eller senest ved selve implantasjonen av ChondroCelect.

I nøkkelstudien hadde kroppsmasseindeksen (BMI) ingen påvirkning på resultat, men bibliografiske data viser at en BMI over 30 kan ha en negativ virkning på prosedyrens utfall.

Rehabilitering

Etter implantasjonen bør pasienten følge et passende rehabiliteringsopplegg, og fysisk aktivitet bør gjenopptas etter anbefaling fra legen. Avhengig av inngrepsstedet, lesjonens størrelse og pasientprofilen har det blitt utviklet passende rehabiliteringsinstruksjoner. For tidlig og intens aktivitet kan kompromittere transplantasjonen og varigheten av den kliniske fordelene som ChondroCelect kan gi. Derfor skal det behandlede kneet beskyttes etter anbefalingene i det rette rehabiliteringsopplegget, for å unngå tidlig skade som kan føre til en mislykket transplantasjon.

Detaljer og informasjon om det rette rehabiliteringsopplegget finnes i brukerveiledningen til ChondroCelect.

Tilfeller der ChondroCelect ikke kan skaffes

I noen tilfeller kan det være mulig at kondrocyttene til pasienten ikke er dyrkbare eller at frigivelseskriteriene ikke er oppfylt på grunn av dårlig biopsikvalitet, pasientkarakteristika eller fremstillingsproblemer. Det kan derfor forekomme at ChondroCelect ikke kan leveres. Kirurgen vil bli informert så tidlig som mulig i prosessen og bør da velge en alternativ behandling for den berørte pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Rutinemessig brukes fibrinlim ved ACI-prosedyrer for å forsegle ytterkantene og for å forbedre vannettheten av delen av den biologiske membranen som brukes til å dekke over defekten. Bruk av fibrinlim inne i den defekte brusksengen anbefales ikke, da dette kan resultere i et betydelig dårligere resultat (se kapittel 5.3). Forseglingsprodukter av fibrin kan være vesentlig forskjellige i deres kvantitative og kvalitative sammensetning. *In vitro*-interaksjonsstudier ble gjennomført med et kommersielt tilgjengelig fibrinlim som inneholdt aprotinin (en fibrinolysehemmer av bovin opprinnelse). Disse studiene har vist at denne typen fibrinforsegling trygt kan brukes sammen med ChondroCelect. Ingen interaksjonsstudier med andre typer fibrinlim er blitt utført. Samtidig bruk av en annen type fibrinlim med en syntetisk fibrinolysehemmer (traneksamsyre) har imidlertid ikke avslørt noen sikkerhetsproblem.

Smertestillende midler skal brukes etter anvisningene fra ansvarlig kirurg.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede kliniske data for gravide kvinner.

Vanlige studier på reproduksjons- og utviklingstoksisitet vurderes ikke som relevant, når man ser på egenskapen og det kliniske bruksområdet til det autologe cellebehandlingslegemidlet.

Ettersom ChondroCelect brukes til å reparere en bruskedefekt i kneet, og blir implantert ved hjelp av ACI-prosedyren med åpen knekirurgi, er det ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det finnes ingen data om bruk av ChondroCelect under amming. Gitt den lokale naturen til ChondroCelect, forventes ingen bivirkninger på spedbarnet som ammes. Det bør tas en beslutning om ammingen skal avbrytes, der det tas vurdering for de potensielle fordelene ved behandlingen for kvinnen og den potensielle risikoen for spedbarnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data om mulig virkning av ChondroCelect på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I og med at den grunnleggende prosedyren er en operasjon, har implantasjon av ChondroCelect en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I rehabiliteringsperioden som følger behandlingen med ChondroCelect skal pasienter vende seg til behandlende lege og følge deres råd nøye.

Bilkjøring og bruken av maskiner kan bli begrenset i rehabiliteringsperioden.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en randomisert, kontrollert studie i målpopulasjonen ble 51 pasienter behandlet med ChondroCelect. Hos disse pasienter ble det brukt en periostlapp for å beskytte implantatet.

Det opptrådte bivirkninger hos 78,4 % av pasientene over en postoperativ oppfølgingsperiode på 36 måneder.

Relatert til ChondroCelect:

- artralgi
- bruskhypertrofi
- krepitasjon i leddet
- leddeffusjon
- behandlingssvikt
- delaminering

De bivirkningene som er opplistet er de som oppsto oftest, med behandlingssvikt og delaminering som de mest alvorlige.

Relatert til kirurgisk intervensjon av kneet

- (postoperativ) leddhevelse
- artralgi
- pyreksi
- artrofibrose
- redusert bevegelsesområde for kneet

De fleste av de rapporterte bivirkningene var forventet i sammenheng med en åpen kneoperasjon. Disse var som regel milde og forsvant i ukene etter operasjonen.

Tabelliste over bivirkninger

De er opplistet etter systemorganklasse og frekvens. Frekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System/organklasse	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Karsykdommer		Dyp venetrombose, Hematom, Overfladisk flebitt	Fetteemboli, Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Apné	Lungeemboli
Generelle lidelser og		Ineffektivt terapeutisk resultat,	Atrofi,

System/organklasse	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100
reaksjoner på administrasjonsstedet		Problemer med gangen, Svekket helbredelse, Overfølsomhet på implantasjonsstedet, Perifert ødem, Pyreksi	Ubehag, Granulomatøs lesjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transplantasjonskomplikasjoner, Delaminering av transplantatet, Bruskskade, Skade, Leddskade, Reaksjon på operasjonsstedet	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, Bruskhypertrofi, Krepitasjon i leddet, Hevelser i leddet	Artrofibrose, Nedsatt bevegelsesradius i leddet, Effusjon fra leddet, Låsning av leddet, Artritt, Artropati, Bencyste, Hevelser i benvev, Bursitt, Kondropati, Eksostose, Hemartrose, Ustabilt ledd, Stivhet i leddet, Løst legeme i leddet, Nedsatt mobilitet, Muskelatrofi, Osteoartritt, Synovial cyste, Synovitt, Senesykdom, Tendinitt	Kondromalasi, Gonartrose
Nevrologiske sykdommer		Autonom nevropati, Komplekst regionalt smertesyndrom, Smerter i benet, Perifer nevropati, Synkope, Trendelenburgs tegn	Hyperestesi, Migrene, Fotofobi, Transitorisk iskemisk anfall
Undersøkelser		Artroskopi	
Hud- og underhudssykdommer		Sårinfeksjon, Erysipelas, Erytem, Hypertrofiske arr, Postoperative sårkomplikasjoner, Kløe, Sårt arr, Postoperativ såråpning, Sårsekret	Kløende arr

System/organklasse	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100
Psykiatriske lidelser			Angst
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Artrofibrose

Hos pasienter som har fått legemidlet gjennom godkjenning, ble det registrert en høyere forekomst av artrofibrose og en redusert bevegelsesradius for leddet i en undergruppe med pasienter med en lesjon på patella (henholdsvis 8,2 % og 13,1 %), sammenlignet med pasienter som ikke hadde lesjoner på patella (henholdsvis 0,6 % og 2,6 %).

Bruskhypertrofi

Hos storparten av de 370 pasienter som var med i "compassionat use"-programmet ble det brukt en kollagenmembran istedenfor en periostlapp for å forsegle defekten. Ifølge dagens litteratur kan insidensen av bruskhypertrofi bli redusert ved å bruke en kollagenmembran for å dekke over lesjonsstedet istedenfor å bruke en periostlapp (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Når det ble brukt en kollagenmembran til forsegling av lesjonsstedet etter applikasjon av ChondroCelect, var insidensen av bruskhypertrofi 1,8 %, sammenlignet med 25 % bare i den randomiserte, kontrollerte utprøvingen.

Synovitt og subkondrale beinskader har blitt rapportert i dyremodeller og er mulige risikoer ved bruk av ChondroCelect.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler for sykdommer i muskel- og skjelettsystemet, ATC-kode: M09AX02

Ingen vanlige farmakodynamiske studier er blitt utført for ChondroCelect.

Klinisk effekt

Effekten av ChondroCelect ble undersøkt i en fase III, multisenter-, randomisert, kontrollert utprøving (TIG/ACT/01/2000) og i de første to årene av dens 4-årige forlengelsesfase (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect ble sammenlignet med mikrofrakturteknikk for å reparere symptomatiske enkle bruskeslesjoner på lårbenets kondyler i kneet. 51 pasienter ble behandlet med ChondroCelect og 61 pasienter ble behandlet med mikrofrakturteknikk. Pasienter i alderen mellom 18 og 50 år, som hadde en enkel symptomatisk bruskeslesjon på mellom 1 og 5 cm² av lårbenets kondyler oppfylte inklusjonskriteriene. Pasienter kunne være behandlingsnaiv eller kunne ha gjennomgått tidligere artroskopisk eller (et) andre (annet) kirurgisk(e) reparasjonsinngrep. Pasienter med patellofemoral bruskeslesjon, OCD, lesjonsdybde > 0,5 cm, tidligere menisktransplantasjon, tidligere mosaikkplastikk

og tidligere mikrofraktur innen de siste 12 måneder, ble ekskludert. Pasienter måtte samtykke i frivillig deltakelse i en streng rehabiliteringsprotokoll og et strengt oppfølgingsprogram.

Mediantiden siden inntreden av kneskaden var noe lengre i ChondroCelect-gruppen sammenlignet med mikrofraktur-gruppen (2,0 år mot 1,6 år). Sammenlignet med pasienter i mikrofrakturgruppen, hadde flere pasienter i ChondroCelect-gruppen fått utført tidligere knekirurgi (88 % mot 77 %). I ChondroCelect-gruppen hadde 77 % av pasientene en defekt på den mediale kondylen og 23 % på den laterale.

Histologisk undersøkelse av en biopsi av reparasjonen etter 12 måneder viser bedre strukturell reparasjon i ChondroCelect-gruppen, sammenlignet med mikrofraktur-gruppen. Det var en sammenhengende forbedring opp til 36 måneder i den kliniske resultatmålingen KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) i begge grupper. Den estimerte fordelingen var større i ChondroCelect-gruppen, men resultatene var ikke statistisk signifikante. På dette tidspunktet ble 41 pasienter i ChondroCelect-gruppen evaluert og 49 i mikrofrakturgruppen. Pasienter med mindre enn 3 år siden symptomstart (n=27 i ChondroCelect-gruppen og n=32 i mikrofrakturgruppen) hadde størst fordel av ChondroCelect. Når det gjelder gruppen med lengre tid siden symptomstart var det ikke tydelige forskjeller mellom de 2 gruppene. Reintervensjon på den behandlede lesjonen etter delaminering av transplantatet eller løsløsning av periostet skjedde hos 2 av 51 pasienten innen 36 måneder etter implantasjon av ChondroCelect, sammenlignet med 7 av 61 pasienter som ble behandlet med mikrofraktur, som hadde generelt mangelfull eller utilstrekkelig brusreparasjon.

Etter den 5-årige oppfølgingsperioden, ble 37 pasienter evaluert i ChondroCelect-armen og 40 i mikrofrakturarmen. Generelt ble den kliniske relevante fordelingen med ChondroCelect-implantering observert over baseline etter 36 måneder opprettholdt i opp til 60 måneder etter behandling. På dette tidspunktet ble det ikke observert noen statistisk signifikant forskjell i klinisk fordel mellom ChondroCelect og mikrofraktur. I undergruppen av pasienter med nylig symptomdebut (< 3 år) var den kliniske fordelingen med ChondroCelect over mikrofraktur signifikant større, noe som bekrefter resultatene ved 36 måneder etter behandling. Hos pasienter med lengre tid siden symptomdebut, hadde behandlingene samme resultat. Sju pasienter som ble behandlet med ChondroCelect måtte ha reintervensjon, sammenlignet med 10 pasienter i mikrofrakturgruppen. Mislykket behandling i ChondroCelect-gruppen ble generelt knyttet til delaminering av graftet.

Pasienter som hadde lesjoner som var større enn 5 cm² ble bare behandlet på "compassionate use"-basis. Sikkerhetsdataene som ble fremskaffet fra disse pasientene tyder ikke på spesielle sikkerhetsanliggender. Ytterligere kliniske data fra pasienter med større lesjoner forventes å bli samlet inn i fremtiden.

Seksten pasienter under 18 år er blitt behandlet med ChondroCelect på "compassionate use"-basis. Ingen spesielle sikkerhetsproblemer ble oppdaget hos disse pasientene. Hvis det, basert på fordel-/risikovurderingen utført av ansvarlig kirurg, vurderes behandling av pasienter under 18 år, skal man passe spesielt nøye på at epifyseskiven er helt lukket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Legemidlet implanteres lokalt.

Egenskapene og bruksområdet til ChondroCelect er slik at vanlige studier angående farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og ekskresjon ikke er anvendelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data basert på implantasjon av dyrkede brusceller i geit og mus indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

I studier på geit ble det observert milde tegn på synovitt hos storparten av dyrene. Disse studiene omfattet kontroller 10 uker etter operasjonen. Betennelser ble borte med tiden og parametere gikk tilbake til baselinenivå, og kun noen veldig milde og lokale tegn på synovitt ble igjen hos noen få dyr.

Selv om man tror at disse reaksjonene stort sett er operasjonsrelaterte, kan en mulig påvirkning av de dyrkede kondrocyttene ikke helt utelukkes.

I en studie på sau viste storparten av dyrene gjennomtrengning av de transplanterte cellene i subkondraltben. I to av disse tilfellene ble full gjennomtrengning av underliggende benmarg observert. Dette funnet kan henge sammen med den manglende evnen til å utføre en progressiv belastning under ikke-vektbærende forhold etter operasjonen i disse modellene, og kan derfor ikke fullt ut overføres til menneskelige forhold.

En teknisk variant av ACI-prosedyren er celledyrkingsmetoden, hvor cellene dyrkes på en kollagenmembran før implementering. Fra en preklinisk studie i den ortotopiske geitmodellen så det ut til at denne teknikken ga sammenlignbare resultater som Brittberg-teknikken, på betingelse av at en god fiksering etableres ved bruk av sting på kantene av kollagenmembranen. Bruk av fibrinlim i den defekte sengen i stedet for sting for å sikre implantatet resulterte i et helhetlig dårlig resultat, hvilket antyder behovet for en direkte kontakt mellom de implanterte cellene og den defekte sengen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) inneholder: aminosyrer, vitaminer, salter og karbohydrater

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

48 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares mellom 15 °C – 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar hetteglasset(ene) med legemidlet i Falconrøret i den ytre plastbeholderen med skrulokk for å beskytte mot lys og kontaminering med bakterier/sopp.

Skal ikke bestråles.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

ChondroCelect leveres som én individuell behandlingsdose (Falconrøret) i 1 til 3 hetteglass (type I glass) på 1 ml. Hvert hetteglass inneholder 0,4 ml autologe humane brusceller i suspensjon, og er lukket med en propp av klorobutyl og aluminiumsforsegling.

Hetteglassene er plassert i et sterilt Falconrør med et skrulokk av plast.

Falconrøret er plassert i en plastbeholder med skrulokk sammen med operasjonsutstyr (en steril sprøyte på 1 ml, et 18G intravenøst kateter og to biter Vicryl 6.0) og en temperaturovervåker.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ChondroCelect er kun til autolog bruk. Før implantasjon må pasientens navn kontrolleres mot pasient-/donoridentifikasjonen på forsendelsens dokumentasjonspapirer og på hetteglasset med legemidlet.

Før administrasjon skal ChondroCelect resuspenderes ved å banke lett på hetteglasset for å få cellene tilbake i suspensjon.

ChondroCelect skal ikke steriliseres. Dersom hetteglasset med ChondroCelect er skadet eller steriliteten er blitt kompromittert, skal legemidlet ikke brukes og skal sendes tilbake til TiGenix.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/563/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5 oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 22 august 2014

10. OPPDATERINGSDATO

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) skal sørge for at legemidlet kun blir distribuert til helseinstitusjoner som tilfredsstiller kravene slik de er beskrevet i risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før distribusjon av legemidlet til en bestemt helseinstitusjon, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) sørge for at alle kirurger og annet helsepersonell som er involvert i håndtering og administrasjon av ChondroCelect eller dets komponenter, samt personer som er involvert i oppfølging av pasienter som er behandlet med ChondroCelect ved helseinstitusjonen, får opplæring etter opplæringsprogrammet slik det er beskrevet i risikohåndteringsplanen (RMP).

Opplæringsprogrammet for helsepersonell inneholder følgende komponenter:

- Opplæringsmateriell til kirurger
- Opplæringsmateriell til annet helsepersonell
- Informert samtykke til pasienter, som skal underskrives før behandling med ChondroCelect

Opplæringsmateriellet til kirurger skal inneholde følgende hovedmeldinger og -elementer:

- Preparatomtale
- Prosedyren for biopsitaking
- Den kirurgiske sjekklisen som skal fylles ut i operasjonsrommet før første incisjon for å bekrefte riktig pasient, riktig legemiddel, riktig implantasjonsside, og typen biologisk membran og fibrinforsegling som skal brukes under inngrepet.
- Implantasjonsprosedyren ved artrotomi i kneledd
- Oppfølgingsprotokollen

Opplæringsmateriellet til annet helsepersonell skal inneholde følgende hovedmeldinger og -elementer:

- Preparatomtale
- Behovet for screening av donorer ved hjelp av pasient-spørreskjemaer og laboratorietester for hepatitt C, hepatitt B, hiv og syfilis
- Håndteringen av biopsimaterialet
- Håndteringen av ChondroCelect og klargjøringen av det for implantasjon
- Skjemaet for oppfølging av pasienter
- Anbefalt fysioterapi

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Hvit beholder med skrulokk

1. LEGEMIDLETS NAVN

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter suspensjon til implantasjon

Karakteriserte, levedyktige, autologe bruskceller, formert *ex vivo* som uttrykker spesifikke markørproteiner.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 4 millioner autologe humane bruskceller i 0,4 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 10 000 celler/mikroliter.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Suspensjon til implantasjon.

1 Falconrør med 1, 2 eller 3 hetteglass (x 0,4 ml)

Hetteglass leveres sammen med operasjonsutstyr (én steril sprøyte på 1 ml, et 18G i.v. kateter og to biter Vicryl 6.0 suturer)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til implantasjon.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP {DD måned ÅÅÅÅ}, kl. {timer} CET

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares mellom 15 °C – 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar hetteglasset(ene) med legemidlet i Falconrøret i den ytre plastbeholderen med skrulokk for å beskytte mot lys og kontaminering med bakterier/sopp.

Skal ikke utsettes for radioaktiv stråling (røntgen).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

Tlf: +32 (0)16 39 60 60

Faks: +32 (0)16 39 60 70

info@tigenix.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/563/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot {lotnummer}

Pasientnummer (Pt Nr) {pasientnummer}

Pasientinitialer (Pt initialer) {pasientinitialer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Falconrør

1. LEGEMIDLETS NAVN

ChondroCelect 10000 celler/mikroliter suspensjon til implantasjon.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {DD måned ÅÅÅÅ}, kl. {timer} CET

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot {lotnummer}

Pt Nr {pasientnummer}

Pt initialer {pasientinitialer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1, 2 eller 3 hetteglass x 0,4 ml

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

ChondroCelect

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {DD måned ÅÅÅÅ}, kl. {timer} CET

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot {lotnummer}

Pt Nr {pasientnummer}

Pt initialer {pasientinitialer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 ml

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ChondroCelect 10 000 celler/mikroliter suspensjon til implantasjon

Karakteriserte, levedyktige, autologe bruskceller, formert *ex vivo* som uttrykker spesifikke markørproteiner

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, kirurg eller fysioterapeut.
- Kontakt lege, kirurg eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ChondroCelect er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ChondroCelect
3. Hvordan du bruker ChondroCelect
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ChondroCelect
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ChondroCelect er og hva det brukes mot

ChondroCelect består av autologe, dyrkede bruskceller. Legemidlet er laget av en liten prøve av bruskceller (en biopsi) som er tatt fra kneet ditt.

- **Autolog** betyr at det er dine egne celler som er brukt for å lage ChondroCelect.
- **Brusk** er et vev som finnes i alle ledd. Det beskytter benendene og gjør det mulig for leddene å fungere smidig.

ChondroCelect brukes til å reparere enkle symptomatiske bruskdefekter i lårbenets kondyler i kneet hos voksne personer. En defekt kan være forårsaket av en akutt traume, slik som et fall. Det kan også være forårsaket av gjentatte traumer, som følge av overvekt eller på grunn av uriktig vektbæring på kneet som følge av knedeformering.

- **Lårbenets kondyler** ender på lårbenet, som utgjør en del av kneet.

2. Hva du må vite før du bruker ChondroCelect

Bruk ikke ChondroCelect:

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller bovint serum.
- hvis du lider av fremskreden osteoartritt (degenerativ leddlidelse) i kneet ditt.
- hvis kneets epifyseskive ikke er helt lukket.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, kirurg eller fysioterapeut før du bruker ChondroCelect:

- hvis du har en akutt ben- eller leddinfeksjon, eller nylig har hatt det, må behandlingen midlertidig utsettes inntil du er dokumentert frisk igjen.

- bruk av ChondroCelect er vanligvis ikke anbefalt hvis du er overvektig (d.v.s. en kroppsmasseindeks over 30), da dette kan forringe resultatet av behandlingen. Kirurgen din vil gi deg mer informasjon.
- ChondroCelect anbefales ikke til reparasjon av bruskefelekter på andre steder enn lårbenets kondyler.
- ChondroCelect skal implanteres i et kne som ellers er friskt. Det betyr at andre kneproblemer, slik som lesjoner på kneets leddbånd eller menisk bør rettes opp før eller under implantasjonen av ChondroCelect.
- du bør gjenoppta fysisk aktivitet i henhold til rehabiliteringsplanen som er anbefalt av fysioterapeuten. For tidlig og intens aktivitet kan svekke implantatet og varigheten av den kliniske fordelen som ChondroCelect kan gi.

Andre tilfeller der ChondroCelect ikke kan skaffes

Selv om kirurgen allerede har tatt en liten prøve av bruskeceller (en biopsi) som er nødvendig for å lage legemidlet, er det likevel mulig at du ikke kan få behandling med ChondroCelect. Dette er tilfelle dersom biopsien er av utilstrekkelig kvalitet til å lage ChondroCelect, eller i noen tilfeller hender det at cellene ikke kan bli dyrket i laboratoriet eller cellene etter dyrkning ikke tilfredsstillende alle kvalitetskravene. Kirurgen din vil bli informert om dette og han/hun kan måtte velge en annen behandling til deg.

Barn og ungdom

Bruken av ChondroCelect er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og ChondroCelect

Rådfør deg med lege eller fysioterapeut dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ingen studier vedrørende trygg bruk av ChondroCelect sammen med andre legemidler er blitt utført. Spør legen for mer informasjon om hvilket smertestillende middel du trygt kan bruke.

Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruk av ChondroCelect under graviditet eller amming er ikke påvist.

ChondroCelect er ikke anbefalt til gravide eller ammende kvinner.

Informert legen hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det kirurgiske inngrepet har en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bilkjøring og bruken av maskiner kan bli begrenset i rehabiliteringsperioden, og rådene fra lege, kirurg eller fysioterapeut skal følges nøye i denne perioden.

3. Hvordan du bruker ChondroCelect

ChondroCelect kan kun foreskrives og implanteres av en ortopedisk kirurg på et sykehus.

Behandling med ChondroCelect er en tottrinnsprosedyre

Besøk 1: vurdering av bruskefelekten og biopsi

Ved første besøket skal kirurgen vurdere bruskefelekten ved hjelp av en undersøkende operasjon (artroskopi). En artroskopi blir utført ved hjelp av et tynt kikkertrør (artroskop) som føres inn gjennom veldig små åpninger i huden for å se på innsiden av kneet. Dersom kirurgen bestemmer at behandling med ChondroCelect passer for deg, vil han/hun ta en liten prøve av bruskeceller (en biopsi) fra kneet ditt. Denne bruskeprøven vil bli brukt til å lage ChondroCelect.

Det vil ta minst fire uker for å selektere og kultivere cellene for å lage ChondroCelect.

Besøk 2: Implantasjon av ChondroCelect

Ved en åpen kneoperasjon blir bruskc cellene implantert i brusks defekten. Dette kalles en 'autolog kondrocyttimplantasjon' (ACI). Hensikten er å reparere defekten med frisk og funksjonell brusk over tid.

For å holde bruskc cellene på plass, sys en biologisk membran over defekten.

Rehabilitering

Etter operasjonen vil du måtte følge et rehabiliteringsprogram i omtrent ett år, for å gi kneet mulighet til å leges godt. Legen eller fysioterapeuten vil gi deg mer opplysninger om rehabiliteringen.

Det er veldig viktig at du følger anbefalingene fra legen og/eller fysioterapeuten nøye. Hvis du ikke følger ditt rehabiliteringsskjema, kan faren for at behandlingen mislykkes øke.

Du bør være veldig forsiktig når du bøyer og belaster kneet som er behandlet. I rehabiliteringsperioden blir vektbæringsnivået gradvis økt, avhengig av din egen vekt og brusks defektens størrelse. Du må bruke en knestøtte for å beskytte kneet ditt.

Spør lege eller fysioterapeut hvis du har ytterligere spørsmål om behandlingen med ChondroCelect.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkninger av ChondroCelect-implantasjon er bivirkninger som er relatert til den åpne kneoperasjonen. Generelt sett er disse bivirkningene ganske milde og forsvinner i løpet av ukene etter operasjonen.

Du kan kjenne igjen de fleste leddrelaterte bivirkninger hvis du har symptomer som smerter, klikking, skraping, låsning, hevelser, begrenset bøyekapasitet og stivhet i kneet. Kontakt legen umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Svært vanlige bivirkninger (berører mer enn 1 av 10 brukere) er blant annet: leddsmerter (artralgi), overvekst av bruskc celler (bruskhypertrofi), knitrende eller klikkende følelse når kneet bøyes (krepitasjon i leddet), og hevelser i leddet.

Vanlige bivirkninger (berører 1 til 10 av 100 brukere) er blant annet: begrensning av knebevegelse (artrofibrose, nedsatt bevegelsesradius i leddet, nedsatt mobilitet), overflødig mengde leddvæske i leddet (leddeffusjon), låsning av leddet, leddbetennelse (artritt, bursitt, synovitt), hulrom fylt med væske i kneet (benecyste, synovialcyste), benhevelser, bruskslidelse (kondropati), godartet benvekst (eksostose), blod i et ledd (hemartrose), ustabil ledd, stivhet i leddet, løst legeme i leddet, muskelsvekkelse (muskelatrofi, Trendelenburgs tegn), degenerativ leddbetennelse (osteoartritt), seneskade, senebetennelse (tendonitt), svekket helbredelse, mislykket behandling, gangforstyrrelse, overfølsomhet på implantasjonsstedet, perifert ødem, feber (pyreksi), postoperativ sårkomplikasjon (reaksjon på sårstedet), sårinfeksjon (inkludert erysipelas), rødhet, arrovevekst, kløe, arrsmerte, sårløsning, sårsekresjon, løsning av transplantatet eller membranen (transplantatkomplikasjon, delaminering av transplantatet), skader (bruskskade, leddskade), blodpropp i den dype venen i benet (dyp venetrombose), stort blåmerke (hematom), overfladisk årebetennelse (flebitt), kvalme, smerte eller nervesykdom (smerte i ekstremiteten, perifer nevropati, komplekst regionalt smertesyndrom, autonom nevropati), besvimelse, apné, artroskopi.

Mindre vanlige bivirkninger (berører 1 til 10 av 1 000 brukere) er blant annet: angst, dermal og visuell overfølsomhet, migrene, lite slag (transitorisk iskemisk anfall), fett som kommer i sirkulasjonssystemet (fettemboli), åreblokkering og -betennelse (tromboflebitt), blokkering av en pulsåre i lungene (lungeemboli), kløende arr, smerte på fremsiden av kneet (kondromalasi), nedbrytning av kneev (gonartrose, atrofi), ubehag, kronisk betennelse (granulomatøs lesjon).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller fysioterapeut dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ChondroCelect

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen og hetteglasset etter EXP.

Oppbevares mellom 15 °C – 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar hetteglasset(-ene) med legemidlet i Falconrøret i plastbeholderen med skrulokk for å beskytte mot lys og kontaminering med bakterier/sopp.

Skal ikke bestråles.

Ettersom dette legemidlet vil bli brukt under kneoperasjonen, er sykehuspersonalet ansvarlig for riktig oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for riktig destruering.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ChondroCelect

- Virkestoffet i ChondroCelect består av en behandlingsdose med levedyktige autologe humane bruskceller i hetteglass som inneholder 4 millioner celler i 0,4 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 10000 celler/mikroliter.
- Det andre innholdsstoffet er DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium), en væske som inneholder aminosyrer, vitaminer, salter og karbohydrater til oppbevaring av cellene i hetteglasset.

Hvordan ChondroCelect ser ut og innholdet i pakningen

ChondroCelect er en cellesuspensjon (en væske) til implantasjon. Cellene holdes i live i et lite, sterilt hetteglass. Legemidlet er pakket i flere lag emballasjemateriale, som garanterer sterilitet og stabile temperaturforhold i 48 timer dersom det oppbevares i romtemperatur.

Hver pakning inneholder en individuell behandlingsdose som består av 1 til 3 hetteglass, avhengig av antall celler som er nødvendig for å behandle den bestemte lesjonsstørrelsen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgia

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Tilvirker:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse

Vedlegg IV

Grunnlag for én ytterligere fornyelse

Utgått markedsføringsstillatelse

Grunnlag for én ytterligere fornyelse

Basert på de dataene som er blitt tilgjengelige etter at den opprinnelige markedsføringstillatelsen ble innvilget, anser Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP) at nytte / risiko forholdet forblir positivt, men at sikkerhetsprofilen skal overvåkes nøye av følgende grunner:

Kun 907 pasienter har så langt blitt eksponert, inkludert pasienter behandlet med ChondroCelect under kliniske utprøvinger, for å støtte markedsføringstillatelsen til ChondroCelect. Erfaring etter markedsføringen tatt i betraktning til pasientnummer, d.v.s. 444 pasienter og pågående varighet av oppfølgingen er fortsatt relativt begrenset, og gir ikke grunnlag for å utstede en fornyelse med ubegrenset gyldighet.

CHMP vedtok at innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fortsette med å sende inn 1 årlig periodisk sikkerhetsoppdateringsrapport (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Basert på sikkerhetsprofilen til ChondroCelect, som krever innsendelse av 1 årlig PSUR har CHMP konkludert med at innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn én ytterligere fornyelsessøknad om 5 år.

Utgått markedsføringstillatelse