

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ChondroCelect 10 000 celule/microlitru suspensie de implantat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Celule cartilaginoase autologe viabile caracterizate expandate *ex vivo* care exprimă proteine cu markeri specifici.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon cu medicament conține 4 milioane de celule cartilaginoase umane autologe în 0,4 ml suspensie de celule, corespunzând unei concentrații de 10 000 de celule/microlitru.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de implantat

Înainte de resuspendare, celulele se precipită la baza recipientului formând un strat aproape alb, iar excipientul este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Repararea defectelor cartilaginoase simptomatice singulare de la nivelul condilului femural al genunchiului (gradul III sau IV conform Societății Internaționale pentru Reparații Cartilaginoase [International Cartilage Repair Society - ICRS]) la adulți. Ar putea fi prezente leziuni cartilaginoase asimptomatice concomitente (gradul I sau II ICRS). Demonstrarea eficacității se bazează pe un studiu randomizat controlat care a evaluat eficacitatea ChondroCelect la pacienți cu leziuni între 1-5 cm².

4.2 Doze și mod de administrare

ChondroCelect trebuie administrat de un chirurg calificat în mod corespunzător și se utilizează exclusiv în cadrul spitalului. ChondroCelect este destinat exclusiv utilizării autologe și trebuie administrat împreună cu operația de debridare (pregătirea zonei afectate), sigilarea fizică a leziunii (amplasarea unei membrane biologice, de preferință, a unei membrane de colagen) și reabilitare.

Doze

Cantitatea de celule care urmează a fi administrată depinde de mărimea (suprafața în cm²) defectului cartilaginos. Fiecare preparat conține o doză de tratament individuală cu un număr suficient de celule pentru tratarea mărimii predefinite a leziunii, măsurate la obținerea biopsiei. Doza recomandată de ChondroCelect este de 0,8 la 1 milion de celule/cm², corespunzând unei cantități de 80 până la 100 microlitri de medicament/cm² de defect.

Persoane vârstnice

Nu s-a studiat utilizarea ChondroCelect la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite.

Prin urmare, nu se recomandă utilizarea ChondroCelect la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Pentru implantare.

ChondroCelect este destinat exclusiv pentru reparații cartilaginoase autologe și se administrează pacienților în cadrul unei proceduri de implantare a condrocitelor autologe (ICA).

Implantarea ChondroCelect se va efectua în timpul artrotomiei în condiții sterile și necesită atât pregătirea zonei afectate, cât și sigilarea (membrană biologică) pentru fixarea implantului. Hemostaza completă la nivelul articulației trebuie realizată înainte de fixarea membranei și implantării celulelor. În timpul procedurii ICA este important să asigurați un contact direct adecvat al celulelor implantate cu zona leziunii, întrucât acest contact este deosebit de important pentru o regenerare optimă a țesutului. În studiile clinice cu ChondroCelect, ca membrană biologică s-a utilizat un lambou periostal. Publicațiile științifice au demonstrat că membranele de collagen disponibile în comerț pot fi utilizate ca alternativă la periostul din procedurile ICA. Cu toate acestea, ChondroCelect nu a fost evaluat în asociere cu membranele de collagen în cadrul studiilor clinice, deși, la pacienții tratați cu ChondroCelect în baza unui program de „compassionate use”, s-a utilizat o membrană de collagen disponibilă în comerț. Datele de siguranță obținute în cazul acestor pacienți nu indică un motiv de îngrijorare deosebit legat de siguranță și confirmă o incidență mai scăzută a hipertrofiei, după cum se sugerează în literatura științifică de specialitate privind utilizarea membranelor de collagen comparativ cu periostul.

O variantă tehnică a procedurii ICA este metoda însămânțării celulelor, în cadrul căreia celulele sunt însămânțate pe o membrană de collagen înainte de implantare. În această tehnică, este necesară o fixare bună cu ajutorul materialelor de sutură pe marginile membranei de collagen, în scopul asigurării unui contact direct al celulelor implantate cu zona leziunii. Nu este recomandată utilizarea doar a adezivului tisular pe bază de fibrină în locul materialului de sutură pentru fixarea implantului.

Implantarea trebuie urmată de un program corespunzător de recuperare pe o perioadă de aproximativ un an, conform recomandărilor medicului (vezi pct. 4.4).

Detalii tehnice complete privind procedurile asociate acestei tehnici de implantare sunt furnizate în manualul utilizatorului ChondroCelect.

Pentru informații privind prepararea și manipularea ChondroCelect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau la ser bovin.

ChondroCelect nu trebuie utilizat în cazul osteoartritei avansate a genunchiului.

Pacienți cu placă epifizară femurală incomplet închisă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Informații generale

ChondroCelect este un medicament autolog și nu trebuie administrat sub nicio formă altor pacienți.

Tratamentul pacienților cu infecții osoase sau articulare acute sau cu antecedente recente de astfel de infecții trebuie amânat temporar până în momentul vindecării documentate.

Precauții pentru utilizare

Problemele concomitente ale genunchiului cum ar fi osteoartrita în fază incipientă, osteocondrita disecantă (OCD), instabilitatea genunchiului, leziuni cartilaginoase în alte locuri decât la nivelul condilului femural, leziuni ale ligamentelor genunchiului sau ale meniscului, devierea în varus sau în valgus (distribuție anormală a greutatei la nivelul genunchiului) și boala articulară inflamatorie sunt potențiali factori generatori de complicații. În studiul pivot de evaluare a ChondroCelect, pacienții care prezentau aceste comorbidități ale genunchiului au fost excluși de la tratament. Dacă este posibil, problemele concomitente ale genunchiului trebuie corectate înaintea sau cel târziu în momentul implantării ChondroCelect.

În cadrul studiului pivot, indicele masei corporale (IMC) nu a avut nicio influență asupra rezultatului, dar datele bibliografice arată că un IMC mai mare de 30 poate afecta negativ succesul procedurii.

Reabilitare

În urma implantării, pacientul trebuie să urmeze un program de reabilitare corespunzător, iar activitatea fizică trebuie reluată conform recomandărilor medicului. În funcție de poziție, de mărimea leziunii și de profilul pacientului, au fost elaborate instrucțiuni de reabilitare corespunzătoare. Reluarea prematură și prea energică a activității poate compromite grefarea și durabilitatea beneficiului clinic al ChondroCelect. Prin urmare, genunchiul tratat trebuie protejat conform recomandărilor prezentate în programul de reabilitare corespunzător, pentru a evita lezarea prematură care ar putea duce la eșecul grefării.

Detalii și informații privind programul de reabilitare corespunzător sunt furnizate în manualul utilizatorului ChondroCelect.

Cazuri în care ChondroCelect nu poate fi administrat

Există posibilitatea ca, în unele cazuri, condrocitele sursă ale pacientului să nu fie expandabile sau criteriile de acceptare să nu fie îndeplinite din cauza calității insuficiente a biopsiei, a caracteristicilor pacientului sau a unei erori de preparare. Prin urmare, se poate întâmpla să nu se poată administra ChondroCelect. Chirurgul va fi informat cât mai devreme în cadrul procesului și va trebui deci să selecteze un tratament alternativ pentru pacientul în cauză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În procedurile ICA se utilizează în mod curent cleiuri de fibrină pentru a sigila marginile exterioare și pentru a îmbunătăți impermeabilitatea compartimentului membranei biologice utilizate pentru acoperirea defectului. Nu se recomandă utilizarea de lipici cu fibrină în interiorul zonelor cartilajinoase lezate, deoarece aceasta ar putea conduce la rezultate semnificativ mai slabe (vezi secțiunea 5.3).

Produsele de sigilare pe bază de fibrină variază semnificativ în materie de compoziție cantitativă și calitativă. S-au efectuat studii *in vitro* privind interacțiunea cu un clei de fibrină disponibil în comerț care conține aprotinină (un inhibitor al fibrinolizei de origine bovină). Aceste studii au demonstrat că acest tip de produs de sigilare pe bază de fibrină poate fi utilizat în siguranță cu ChondroCelect. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu niciun alt tip de cleiuri de fibrină. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă a unui alt tip de clei de fibrină cu un inhibitor sintetic al fibrinolizei (acid tranexamic) în cadrul studiului clinic pivot nu a relevat motive de îngrijorare legate de siguranță.

Medicamentele analgezice trebuie utilizate în conformitate cu recomandările chirurgului care răspunde de caz.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date clinice limitate privind expunerea în timpul sarcinii. Studiile convenționale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării nu sunt considerate relevante, având în vedere natura și destinația clinică a medicamentului pe bază de celule autologe.

Întrucât ChondroCelect este utilizat pentru a repara un defect cartilajinos la nivelul genunchiului și este implantat prin procedura ICA în cadrul unei intervenții chirurgicale pe genunchi deschis, nu se recomandă în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea ChondroCelect în timpul alăptării. Dată fiind natura locală a ChondroCelect, nu se anticipează reacții adverse asupra sugarului. Va trebui luată o decizie privind întreruperea alăptării, pe baza beneficiilor potențiale ale tratamentului pentru femeie și a potențialelor riscuri pentru sugar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind posibilele efecte ale tratamentului cu ChondroCelect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ca urmare a caracterului chirurgical al procedurii de bază, implantarea ChondroCelect are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pe parcursul perioadei de reabilitare ulterioară tratamentului cu ChondroCelect, pacienții trebuie să se prezinte la medicul curant și să urmeze cu strictețe recomandările acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor pot fi limitate pe parcursul perioadei de reabilitare.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unui studiu randomizat și controlat la populația țintă, 51 de pacienți au fost tratați cu ChondroCelect. La acești pacienți, s-a utilizat un lambou periostal pentru fixarea implantului. S-au raportat reacții adverse la 78,4% din pacienți în decursul unei perioade de urmărire postoperatorie de 36 de luni.

Asociate cu ChondroCelect:

- artralgie
- hipertrofie a cartilajelor
- crepitație articulară
- revărsat articular
- eșecul tratamentului
- exfoliere

Reacțiile adverse indicate sunt cele raportate mai frecvent, eșecul tratamentului și exfolierea fiind cele mai grave.

Asociate cu intervenția chirurgicală asupra genunchiului

- tumefierea articulațiilor (postoperator)
- artralgie
- pirexie
- artrofibroză
- micșorarea razei de mișcare a articulației

Majoritatea reacțiilor adverse raportate erau presupuse a fi asociate procedurii chirurgicale pe genunchi deschis. Acestea s-au manifestat, în general, într-o formă ușoară și au dispărut în săptămânile ulterioare intervenției chirurgicale.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Sunt enumerate pe Clasă de sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare (de la $\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Tulburări vasculare		Tromboză venoasă profundă, hematom, flebită superficială	Embolie grasă, tromboflebită

Sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Apnee	Embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Medicament ineficace terapeutic, Tulburări de mers, Vindecare deficitară, Hipersensibilitate la nivelul locului de implantare, Edeme periferice, Pirexie	Atrofie, Disconfort, Leziune granulomatoasă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Complicație a grefei, Delaminare a grefei, Leziune cartilajinoasă, Leziune, Leziune articulară, Reacție la locul procedurii	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, hipertrofie a cartilajelor, crepitație articulară, tumefiere articulației	Artrofibroză, micșorarea razei de mișcare a articulației, revărsat articular, blocaj articular, artrită, artropatie, chist osos, tumefierea oaselor, bursită, condropatie, exostoza, hemartroză, instabilitate articulară, rigiditate articulară, fragmente osoase în spațiul articular, reducerea mobilității, atrofie musculară, osteoartrită, chist sinovial, sinovită, afecțiuni ale tendoanelor, tendinită	Condromalacie, gonartroză
Tulburări ale sistemului nervos		Neuropatie vegetativă, Sindrom dureros complex regional, Dureri la nivelul extremităților, Neuropatie periferică, Sincopă, Simptomul Trendelenburg	Hiperestezie, Migrenă, Fotofobie, Accident ischemic tranzitoriu
Investigații diagnostice		Artroscopie	
Afecțiuni cutanate și		Infecția plăgii,	Prurit la nivelul cicatricii

Sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100
ale țesutului subcutanat		Erizipel, Eritem, Cicatrice hipertrofică, Complicații postoperatorii ale plăgii, Prurit, Durere la nivelul cicatricii, Dehiscenta plăgii, Secreție la nivelul plăgii	
Tulburări psihice			Anxietate
Tulburări gastro-intestinale		Greață	

Descrierea anumitor reacții adverse

Artrofibroză

La pacienții tratați în cadrul programului „compassionate use” a fost observată o incidență mai mare a artrofibrozei și a micșorării razei de mișcare a articulațiilor într-un subgrup de pacienți cu o leziune patelară (8,2% și, respectiv, 13,1%) comparativ cu leziunile non-patelare (0,6% și, respectiv, 2,6%).

Hipertrofie a cartilajelor

La majoritatea celor 370 de pacienți incluși în programul „compassionate use”, pentru a sigila defectul s-a utilizat o membrană de colagen în locul unui lambou periostal. Potrivit literaturii de specialitate actuale, incidența hipertrofiei cartilajelor poate fi redusă prin utilizarea unei membrane de colagen pentru a acoperi locul leziunii în loc să se utilizeze un lambou periostal (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Când s-a utilizat o membrană de colagen pentru a sigila locul leziunii după aplicarea ChondroCelect, incidența hipertrofiei cartilajelor a fost raportată la 1,8% față de 25% în studiul randomizat și controlat.

La modelele animale, s-au raportat *sinovita* și *leziuni ale osului subcondral* ca posibile riscuri în utilizarea de ChondroCelect.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru afecțiunile sistemului muscular și osos, codul ATC: M09AX02

Nu s-au efectuat studii farmacodinamice convenționale pentru ChondroCelect.

Eficacitate clinică

Eficacitatea ChondroCelect a fost studiată într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat, controlat (TIG/ACT/01/2000) și în primii doi ani din studiul de extensie a acestuia cu durată de 4 ani (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect a fost comparat cu procedura de microfraktură în repararea leziunilor cartilaginoase simptomatice singulare de la nivelul condililor femurali ai genunchiului. 51 de pacienți au fost tratați cu ChondroCelect, iar 61 de pacienți au fost tratați prin procedura de microfraktură. Au întrunit criteriile de includere pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, care prezentau o singură leziune cartilaginoasă simptomatică de 1 până la 5 cm² la nivelul condililor femurali. Pacienții puteau să nu fi urmat tratament anterior sau să li se fi aplicat una sau mai multe proceduri de reparare artroscopică sau alte proceduri chirurgicale prealabile. Au fost excluși pacienții cu leziune cartilaginoasă patelofemurală, OCD, o adâncime a leziunii > 0,5 cm, transplant de menisc prealabil, mozaicplastie prealabilă și microfraktură prealabilă în ultimele 12 luni. Trebuia ca pacienții să fie de acord să participe activ la protocolul strict de reabilitare și la programul de urmărire.

Timpul median de la debutul leziunii genunchiului a fost puțin mai mare în grupul cu ChondroCelect decât în grupul tratat prin microfraktură (2,0 ani față de 1,6 ani). Un număr mai mare de pacienți din grupul de tratament cu ChondroCelect, comparativ cu pacienții din grupul tratat prin microfraktură, au fost supuși în prealabil unor intervenții chirurgicale la nivelul genunchiului (88% față de 77%). În grupul cu ChondroCelect, 77% dintre pacienți prezentau un defect al condilului medial și 23%, un defect al condilului lateral.

Examinarea histologică a biopsiei de reparație după 12 luni a indicat o reparare structurală superioară în brațul de studiu tratat cu ChondroCelect față de brațul tratat prin microfraktură. A existat o îmbunătățire continuă până la 36 la luni pe baza evaluării rezultatelor clinice KOOS (Scorul rezultatelor leziunilor genunchiului și osteoartritei) în ambele brațe de tratament. Beneficiul estimat a fost mai mare în grupul ChondroCelect, dar rezultatele nu au atins nivelul de importanță statistică. În acest punct temporal, 41 de pacienți au fost evaluați în brațul de tratament cu ChondroCelect și 49 au fost evaluați în brațul de tratament prin microfraktură. Pacienții care prezentau mai puțin de 3 ani de la instalarea simptomelor (n=27 în ramura de tratament cu ChondroCelect și n=32 în ramura de tratament prin microfraktură) au beneficiat cel mai mult de tratamentul cu ChondroCelect. În cazul pacienților cu un timp mai lung de la instalarea simptomelor, nu au existat diferențe vizibile între cele 2 grupuri. Reintervenția asupra leziunii tratate din cauza delaminării grefei sau decolării periostului a avut loc la 2 din 51 de pacienți în decurs de 36 de luni de la implantarea ChondroCelect, comparativ cu 7 din 61 de pacienți tratați prin microfraktură care au prezentat, în general, o reparare a cartilajului insuficientă sau inadecvată.

După o perioadă de urmărire de 5 ani, 37 pacienți au fost evaluați din grupul la care s-a implantat ChondroCelect, iar 40 din grupul la care s-a efectuat o microfraktură. Per ansamblu, beneficiile relevante din punct de vedere clinic ale implantării de ChondroCelect, observate față de starea inițială, timp de 36 luni, s-au menținut timp de 60 luni de la finalizarea tratamentului. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între implantul de ChondroCelect și microfracturi la momentul respectiv. În subgrupul de pacienți cu debut recent al simptomelor (mai puțin de 3 ani), beneficiile clinice ale ChondroCelect față de microfracturi a fost cu mult mai mari, confirmând rezultatele observate la 36 luni de la tratament. La pacienții la care a trecut mai mult timp de la debutul simptomelor, ambele tratamente au dat aceleași rezultate. Șapte pacienți tratați cu ChondroCelect au avut nevoie de o nouă intervenție, față de 10 pacienți în grupul cu microfracturi. În general, în cadrul grupului cu ChondroCelect, eșecul tratamentului s-a datorat delaminării grefei.

Pacienții cu leziuni mai mari de 5 cm² au fost tratați doar în baza programului „compassionate use”. Datele de siguranță obținute de la acești pacienți nu indică un motiv deosebit de îngrijorare legat de siguranță. Se prevede colectarea în viitor a unor date clinice suplimentare de la pacienți cu leziuni mai mari.

Șaisprezece pacienți cu vârsta sub 18 ani au fost tratați cu ChondroCelect în cadrul programului „compassionate use”. Nu s-au detectat motive specifice de îngrijorare legate de siguranță la acești pacienți. Dacă, pe baza evaluării riscuri/beneficii, chirurgul care se ocupă de caz, are în vedere tratamentul pacienților cu vârsta sub 18 ani, trebuie să se acorde atenție specială pentru a se asigura că lama cartilaginoasă epifizară este complet închisă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Medicamentul se implantează local.

Datorită naturii și destinației clinice a ChondroCelect, studiile convenționale de farmacocinetică, absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare nu sunt aplicabile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice bazate pe implantarea de celule cartilajinoase expandate la capre și șoareci nu au evidențiat un risc special pentru om.

În studiile la capre, s-au observat simptome ușoare de sinovită la majoritatea animalelor, inclusiv la controalele de la 10 săptămâni în urma intervenției chirurgicale. Inflamația a dispărut în timp și parametrii au revenit la valorile inițiale, doar câteva simptome foarte ușoare și locale de sinovită rămânând la unele animale. Deși se consideră că aceste reacții sunt, în cea mai mare parte, asociate procedurii chirurgicale, nu se poate exclude complet o potențială influență a condrocitelor expandate.

Într-un studiu realizat la oi, majoritatea animalelor au prezentat penetrarea osului subcondral de către celulele transplantate; în două din aceste cazuri, a fost observată penetrarea completă a măduvei osoase subiacente. Acest rezultat poate fi asociat cu incapacitatea de a efectua o încărcare progresivă postoperatorie în condiții de absență a greutății la aceste modele și, prin urmare, nu se poate extrapola pe deplin ca atare la situația întâlnită la om.

O variantă tehnică a procedurii ICA este metoda însămânțării celulelor, în cadrul căreia celulele sunt însămânțate pe o membrană de colagen înainte de implantare. Un studiu preclinic de tip ortotopic, realizat la capre, arată că această tehnică oferă rezultate comparabile cu cele ale tehnicii Brittberg, cu condiția realizării unei fixări bune prin aplicarea de material de sutură pe marginile membranei de colagen. Utilizarea adezivului tisular pe bază de fibrină pe zona leziunii în locul materialului de sutură, pentru fixarea implantului, a condus la rezultate în general slabe, sugerând necesitatea unui contact direct al celulelor implantate cu zona leziunii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mediu de cultură DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) (care conține aminoacizi, vitamine, săruri și carbohidrați).

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

48 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi de 15°C – 25°C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Păstrați flaconul (flacoanele) cu medicament din interiorul tubului Falcon în recipientul exterior din plastic cu dop filetat pentru a fi protejat(e) de lumină și contaminare bacteriană/fungică.

A nu se iradia.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

ChondroCelect este furnizat ca o singură doză (tub Falcon) de tratament individual conținută în 1 până la 3 flacoane din sticlă de tip I a 1 ml. Fiecare flacon conține 0,4 ml suspensie de celule cartilajinoase umane autologe și este închis cu un dop din cauciuc clorobutlic și un sigiliu de aluminiu. Flacoanele sunt amplasate într-un tub Falcon steril cu un capac din plastic filetat. Tubul Falcon este amplasat într-un recipient din plastic cu capac filetat, împreună cu materiale chirurgicale (o seringă sterilă de 1 ml, un cateter intravenos cu calibrul de 18 G și două fire de sutură de Vicryl 6.0) și un monitor de temperatură.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ChondroCelect este destinat numai pentru utilizare autologă. Înainte de implantare, aveți grijă ca numele pacientului să corespundă identificării pacientului/donatorului de pe documentația de transport și flaconul cu medicament.

Înainte de administrare, ChondroCelect trebuie resuspendat lovind ușor flaconul pentru a readuce celulele în suspensie.

ChondroCelect nu trebuie sterilizat. Dacă flaconul cu ChondroCelect este deteriorat sau a sepsia acestuia a fost compromisă, medicamentul nu trebuie utilizat și trebuie returnat la TiGenix.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/563/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 august 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că medicamentul va fi distribuit numai unităților medicale care îndeplinesc condițiile descrise în Planul de management al riscului.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Sistemul de farmacovigilență**

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al cererii de autorizare de punere pe piață este implementat și funcțional înainte și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc.

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că, înainte de a distribui medicamentul unei anumite unități medicale toți chirurgii și personalul medico-sanitar implicat în manipularea și administrarea de ChondroCelect sau a componentelor sale, precum și cei implicați în urmărirea pacienților tratați cu ChondroCelect din unitatea medicală sunt instruiți conform programului educativ descris în Planul de management al riscului.

Programul educativ pentru personalul medico-sanitar cuprinde următoarele componente:

- Material educațional pentru chirurghi
- Material educațional pentru personalul medico-sanitar
- Consimțământul în cunoștință de cauză semnat anterior tratamentului cu ChondroCelect

Materialul educațional pentru chirurghi va include următoarele mesaje și componente principale:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Procedura de efectuare a biopsiei
- Lista de verificare chirurgicală de completat la locul operației imediat înainte de prima incizie care să confirme pacientul, medicamentul, partea de implantare corectă și tipul de membrană biologică, precum și sigiliul pe bază de fibrină care trebuie utilizate în cursul procedurii.
- Procedura de implantare prin artrotomie a articulației genunchiului
- Protocolul de urmărire

Materialul educațional pentru ceilalți membri ai personalului medico-sanitar cuprinde următoarele mesaje și componente principale:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Necesitatea monitorizării donatorilor utilizând chestionarul pacientului și analize de laborator pentru hepatită C, hepatită B, HIV și sifilis
- Manipularea probelor biopsiei
- Manipularea ChondroCelect și pregătirea sa pentru implantare
- Schema de urmărire a pacienților
- Fizioterapie recomandată

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Recipient de culoare albă cu capac filetat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ChondroCelect 10000 celule/microlitru suspensie de implantat.

Celule cartilajinoase autologe viabile caracterizate expandate *ex vivo* care exprimă proteine cu markeri specifici.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 4 milioane de celule cartilajinoase umane autologe în 0,4 ml, corespunzând unei concentrații de 10000 de celule/microlitru.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mediu de cultură DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie de implantat.

1 tub Falcon cu 1, 2 sau 3 flacoane (x 0,4 ml)

Flacoanele sunt furnizate împreună cu materiale chirurgicale (o seringă sterilă a 1 ml, un cateter intravenos cu calibrul de 18 G și două fire de sutură Vicryl 6.0)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru implantare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi de 15°C – 25°C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Păstrați flaconul (flacoanele) cu medicament din tubul Falcon în recipientul exterior din plastic cu capac filetat pentru a fi protejat(e) de lumină și contaminare bacteriană/fungică.

A nu se expune la iradiere radioactivă (raze X).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

info@tigenix.com

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/563/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot {numărul lotului}

Număr pacient (Nr. pacient) {numărul pacientului}

Inițiale pacient (Inițiale pacient) {inițialele pacientului}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE INTERMEDIARE MICI

Tub Falcon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ChondroCelect 10000 celule/microlitru suspensie pentru implantare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot {numărul lotului}

Nr. pacient {numărul pacientului}

Inițialele pacient {inițialele pacientului}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1, 2 sau 3 flacoane x 0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ChondroCelect

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ luna AAAA} la {orele} CET

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot {numărul lotului}

Nr. pacient {numărul pacientului}

Inițiale pacient {inițialele pacientului}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

ChondroCelect 10000 celule/microlitru suspensie pentru implantare

Celule cartilaginoase autologe viabile caracterizate expandate *ex vivo* care exprimă proteine cu markeri specifici

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, chirurgului sau fizioterapeutului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, chirurgului sau fizioterapeutului dumneavoastră. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ChondroCelect și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ChondroCelect
3. Cum să utilizați ChondroCelect
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ChondroCelect
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ChondroCelect și pentru ce se utilizează

ChondroCelect este compus din celule cartilaginoase autologe cultivate. Medicamentul este preparat dintr-un mic eșantion de celule cartilaginoase (o biopsie) prelevate din genunchiul dumneavoastră.

- **Autolog** înseamnă că propriile dumneavoastră celule sunt utilizate pentru a prepara ChondroCelect.
- **Cartilajul** este un țesut prezent în fiecare articulație. Acesta protejează extremitățile oaselor noastre și permite articulațiilor să funcționeze fără probleme.

ChondroCelect se utilizează pentru repararea defectelor cartilaginoase simptomatice singulare de la nivelul condilului femural al genunchiului la adulți. Un defect poate fi cauzat de un traumatism acut, cum ar fi o cădere. De asemenea, poate fi cauzat de traumatisme repetitive, ca rezultat al supraponderabilității sau poate fi cauzat de distribuția incorectă a greutății pe genunchi, ca rezultat al deformării genunchiului.

- **Condilul femural** este extremitatea femurului, care face parte din genunchiul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ChondroCelect

Nu utilizați ChondroCelect:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct 6), sau la ser bovin.
- dacă suferiți de osteoartrită avansată (boală articulară degenerativă) la genunchi.
- dacă placa epifizei genunchiului dumneavoastră nu este complet închisă.

Precauții și atenționări

Înainte să utilizați ChondroCelect, adresați-vă medicului, chirurgului sau fizioterapeutului dumneavoastră.

- Dacă suferiți în prezent de infecții osoase sau articulare acute sau aveți antecedente recente de astfel de infecții, tratamentul dumneavoastră trebuie amânat temporar până în momentul vindecării documentate.
- Nu se recomandă în general utilizarea ChondroCelect dacă sunteți supraponderal (respectiv, aveți un indice al masei corporale mai mare de 30), deoarece ar putea compromite rezultatul tratamentului. Chirurgul dumneavoastră vă va furniza mai multe informații.
- Nu se recomandă utilizarea ChondroCelect pentru repararea defectelor cartilajinoase din alte locuri decât la nivelul condilului femural.
- ChondroCelect trebuie implantat într-un genunchi sănătos, exceptând respectivele defecte. Aceasta înseamnă că alte probleme ale genunchiului, cum ar fi leziuni ale ligamentelor genunchiului sau ale meniscului, trebuie corectate înaintea sau în timpul implantării ChondroCelect.
- Trebuie să reluați activitatea fizică în conformitate cu planul de reabilitare recomandat de fizioterapeut. Reluarea prematură și prea energică a activității poate compromite implantul și durabilitatea beneficiului clinic al ChondroCelect.

Alte cazuri în care ChondroCelect nu poate fi administrat

Deși chirurgul a prelevat deja un mic eșantion de celule cartilajinoase (o biopsie) necesar pentru crearea medicamentului, este posibil să nu fiți eligibil pentru tratamentul cu ChondroCelect. Această situație survine dacă biopsia are o calitate insuficientă pentru prepararea ChondroCelect sau, în unele cazuri, este posibil ca celulele să nu poată fi cultivate în laborator sau ca celulele după expandare să nu îndeplinească toate cerințele de calitate. Chirurgul dumneavoastră va fi informat și ar putea fi necesar să selecteze un tratament alternativ pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea ChondroCelect la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

ChondroCelect împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau fizioterapeutului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Siguranța utilizării ChondroCelect cu alte medicamente nu a fost studiată.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații cu privire la medicamentele de calmare a durerii pe care le puteți utiliza în siguranță.

Sarcina și alăptarea

Siguranța utilizării ChondroCelect în timpul sarcinii sau alăptării nu a fost demonstrată.

Nu se recomandă utilizarea ChondroCelect la femeile gravide și care alăptează.

Vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Procedura chirurgicală va avea o influență majoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și folosi utilaje. Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor pot fi limitate pe parcursul perioadei de reabilitare, iar recomandările medicului, chirurgului sau fizioterapeutului dumneavoastră trebuie urmate cu strictețe în această perioadă.

3. Cum să utilizați ChondroCelect

ChondroCelect poate fi prescris și implantat numai de un chirurg ortoped în cadrul unui spital.

Tratamentul cu ChondroCelect este o procedură în doi pași

Vizita 1: evaluarea defectului cartilajinos și prelevarea biopsiei

La prima vizită, chirurgul va evalua defectul cartilaginos în timpul unei operații exploratorii (artroscopie). O artroscopie se efectuează prin intermediul unor incizii foarte mici practicate în piele, utilizând un telescop îngust (artroscop) pentru a examina interiorul genunchiului. În cazul în care chirurgul decide că tratamentul cu ChondroCelect este adecvat pentru dumneavoastră, acesta va preleva un mic eșantion de celule cartilaginoase (o biopsie) din genunchi. Acest specimen de cartilaj va fi utilizat pentru a prepara ChondroCelect.

Vor fi necesare cel puțin patru săptămâni pentru a selecta și cultiva celulele în vederea preparării ChondroCelect.

Vizita 2: implantarea ChondroCelect

În timpul intervenției chirurgicale pe genunchi deschis, celulele cartilaginoase sunt implantate în defectul cartilaginos. Această procedură se numește "implantarea condrocitelor autologe" (ICA). Scopul este repararea în timp a defectului cu ajutorul unui cartilaj sănătos și funcțional.

Pentru a menține fixate celulele cartilaginoase, o membrană biologică este suturată peste defect.

Reabilitare

După intervenția chirurgicală, va trebui să urmați un program de reabilitare timp de aproximativ un an pentru a permite genunchiului să se vindece complet. Medicul sau fizioterapeutul dumneavoastră vă va furniza mai multe detalii cu privire la reabilitare.

Este foarte important să se respecte cu atenție recomandările medicului și/sau fizioterapeutului dumneavoastră. Dacă nu vă respectați programul de reabilitare, riscul de eșec terapeutic poate spori.

Trebuie să dați dovadă de prudență când îndoiiți și amplasați o greutate pe genunchiul tratat. În perioada de reabilitare, nivelul de suportare a greutății va crește treptat, în funcție de greutatea dumneavoastră și de mărimea defectului cartilaginos. Pentru a vă proteja genunchiul, va trebui să purtați o proteză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul cu ChondroCelect, adresați-vă medicului sau fizioterapeutului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse la implantarea ChondroCelect sunt reacții adverse asociate intervenției chirurgicale pe genunchi deschis. În general, aceste reacții adverse sunt relativ ușoare și dispar în săptămânile de după intervenția chirurgicală.

Puteți recunoaște majoritatea reacțiilor adverse de la nivelul articulațiilor dacă prezentați simptome precum durere, clacmente, scrâșnire, blocaj, umflare, limitarea capacității de îndoire și rigiditate a genunchiului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați vreunul dintre aceste simptome.

Reacțiile adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10) cuprind: dureri articulare (artralgie), creștere excesivă a celulelor cartilaginoase (hipertrofie a cartilajelor), senzație de trosnire sau pârâit la articularea genunchiului (crepitație articulară) și umflarea articulațiilor.

Reacțiile adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100) cuprind: limitarea mișcării genunchiului (artrofibroză, micșorarea razei de mișcare a articulațiilor, mobilitate redusă), cantitate excesivă de lichid articular în articulație (revărsat articular), blocaj articular, inflamarea articulațiilor (artrită, bursită, sinovită), cavitate umplută cu lichid în genunchi (chist osos, chist sinovial), umflarea oaselor, afecțiuni a cartilajului (condropatie), excrescență osoasă benignă (exostoza), sânge în articulație (hemartroză), instabilitatea articulațiilor, rigiditate articulară, fragmente osoase în spațiul articular, slăbire a mușchiului

(atrofie musculară, simptomul Trendelenburg), afecțiuni articulare degenerative (osteoartrită), afecțiuni ale tendoanelor, inflamarea tendonului (tendinită), vindecare deficitară, eșec terapeutic, tulburări de mers, hipersensibilitate la locul implantului, edem periferic, febră (pirexie), complicații postoperatorii ale plăgii (reacție la locul plăgii), infecție a plăgii (inclusiv erizipel), roșeață, cicatrice hipertrofică, prurit, durere la locul cicatricei, deschidere a plăgii, secreții din plagă, desprinderea grefei sau membranei (complicație a grefei, delaminare a grefei), leziune (leziune cartilaginoasă, leziune articulară), cheag de sânge în vena profundă a piciorului (tromboză venoasă profundă), echimoză de mari dimensiuni (hematom), inflamare a venelor superficiale (flebită), greață, durere sau tulburare nervoasă (durere la nivelul extremităților, neuropatie periferică, sindrom dureros complex regional, neuropatie vegetativă), sincopă, apnee, artroscopie.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000 cuprind: anxietate, hipersensibilitate la nivelul pielii și vizuală), migrenă, accident ischemic tranzitoriu (AIT), particule grase care pătrund în sistemul circulator (embolie grasă), blocaj și inflamare a venelor (tromboflebită), blocaj într-o arteră pulmonară (embolie pulmonară), mâncărime la nivelul cicatricei, durere în partea din față a genunchiului (condromalacie), degradare tisulară la nivelul genunchiului (gonartroză, atrofie), disconfort, inflamație cronică (leziune granulomatoasă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau fizioterapeutului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ChondroCelect

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe recipient și flacon după EXP.

A se păstra la temperaturi de 15°C – 25°C.

A nu se păstra la frigider sau congela.

Păstrați flaconul (flacoanele) cu medicament din interiorul tubului Falcon în recipientul din plastic cu capac filetat pentru a fi protejat(e) de lumină și contaminare bacteriană/fungică.

A nu se iradia.

Întrucât acest medicament va fi utilizat în timpul intervenției chirurgicale asupra genunchiului dumneavoastră, personalul spitalului este responsabil pentru păstrarea corectă atât înaintea, cât și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ChondroCelect

- Substanța activă a ChondroCelect constă într-o doză de tratament de celule cartilaginoase umane autologe viabile în flacoane care conțin 4 milioane de celule în 0,4 ml, corespunzând unei concentrații de 10 000 celule/microlitru.
- Celălalt component este un mediu DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) steril, tamponat, un lichid care conține aminoacizi, vitamine, săruri și carbohidrați pentru păstrarea celulelor în flacon.

Cum arată ChondroCelect și conținutul ambalajului

ChondroCelect este o suspensie de celule (un lichid) de implantat. Celulele sunt menținute vii într-un mic flacon steril. Medicamentul este ambalat în mai multe straturi de material de ambalare care garantează condiții de asepsie și temperatură stabilă timp de 48 de ore dacă se păstrează la temperatura camerei.

Fiecare ambalaj conține o doză de tratament individual constând din 1 până la 3 flacoane, în funcție de numărul de celule necesar pentru tratarea mărimii leziunii specifice.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgia

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Fabricantul:

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamentul nu mai este autorizat

Anexa IV

Motivație pentru acordarea unei reînnoiri suplimentare

Medicamentul nu mai este autorizat

Motivație pentru acordarea unei reînnoiri suplimentare

Pe baza datelor devenite disponibile de la acordarea autorizației de punere pe piață inițiale, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc al ChondroCelect rămâne pozitiv, dar avizează că profilul de siguranță al acestui medicament trebuie monitorizat atent, din următoarele motive:

Doar 907 pacienți au fost expuși până la momentul actual, inclusiv pacienți tratați cu ChondroCelect în cadrul studiilor clinice desfășurate în susținerea APP pentru ChondroCelect. Experiența ulterioară punerii pe piață, din punct de vedere al numărului de pacienți, și anume 444 pacienți, precum și al duratei de urmărire, este încă destul de limitată și nu justifică acordarea unei reînnoiri cu valabilitate nelimitată.

CHMP a hotărât ca DAPP să continue depunerea unor RPAS-uri anuale.

Prin urmare, pe baza profilului de siguranță al ChondroCelect, care impune depunerea unor RPAS-uri anuale, CHMP a concluzionat că DAPP trebuie să depună o cerere de reînnoire suplimentară în termen de 5 ani.

Medicamentul nu mai este autorizat