

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ChondroCelect 10 000 sejt/mikroliter implantációs szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Specifikus marker-fehérjéket expresszáló, *ex vivo* szaporított, karakterizált, életképes autológ porcsejtek.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A készítmény minden injekciós üvege 4 millió autológ humán porcsejtet tartalmaz 0,4 ml sejtuszuszpenzióban, amely 10 000 sejt/mikroliter koncentrációnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Implantációs szuszpenzió

A reszuszpendálás előtt a sejtek a tartály aljára süllyedve egy törtfehér réteget képeznek, és a segédanyag átlátszó, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A térd condylus femorisán lévő körülírt, tünetekkel járó porcdefektus (International Cartilage Repair Society, ICRS III. vagy IV. fokozat) pótlása felnőtteknél. Előfordulhatnak egyidejűleg fennálló, tünetmentes porcsérülések (ICRS I. vagy II. fokozat). A hatásosság igazolása egy, a ChondroCelect hatásosságát értékelő, 1–5 cm²-es sérüléssel rendelkező betegek körében végzett randomizált kontroll vizsgálaton alapul.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ChondroCelect-et megfelelően képzett sebésznek kell alkalmaznia, és használata kizárólag kórházban engedélyezett. A ChondroCelect kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és debridementtel (a defektus területének előkészítése), a defektus fedésével (biológiai membrán, lehetőleg kollagén membrán behelyezése) és rehabilitációval együtt kell alkalmazni.

Adagolás

A beadandó sejtek mennyisége a porcdefektus méretétől (cm²-ben számított felületétől) függ. Mindegyik készítmény egy egyénre szabott kezelésre való dózist tartalmaz, amelyben elegendő számú sejt van a biopsziával előzetesen meghatározott méretű elváltozás kezelésére. A ChondroCelect ajánlott adagja 0,8–1 millió sejt/cm², amely defektus-négyzetcentiméterenként 80–100 mikroliter készítménynek felel meg.

Idős populáció

Ebben a korcsoportban ChondroCelect alkalmazását nem vizsgálták.

Gyermekek

A ChondroCelect biztonságosságát és a hatásosságát gyermekek és (18 évesnél fiatalabb) serdülők esetében nem igazolták.

Ezért a ChondroCelect alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében.

Az alkalmazás módja

Implantációra.

A ChondroCelect-et kizárólag autológ porcpótlásban való alkalmazásra szánják, és egy autológ chondrocyta implantáció (Autologous Chondrocyte Implantation – ACI) nevű eljárás keretében adják be a betegeknek.

A ChondroCelect beültetését arthrotomia során, steril körülmények között kell elvégezni, és szükséges hozzá a defektus területének előkészítése és egy, az implantátumot rögzítő borítás (biológiai membrán) felhelyezése. A membrán rögzítése és a sejtbeültetés előtt az ízületben teljes heamostasist kell elérni. Az ACI eljárás során fontos, hogy a beültetett sejtek megfelelő, közvetlen kapcsolatban legyenek a defektus helyével, mivel az ilyen kapcsolat létfontosságú az optimális szövetregeneráció szempontjából. A ChondroCelect-tel végzett klinikai vizsgálatokban egy periosteum lebenyt használtak biológiai membránként. Tudományos publikációk igazolták, hogy a kereskedelmi forgalomban lévő kollagén membránok alkalmazhatók csonthártya helyett az ACI eljárásokban. Ugyanakkor a ChondroCelect kollagén membránokkal együtt történő alkalmazását klinikai vizsgálatokban nem értékelték, bár engedélyezés előtti, méltányossági kezelési program keretében ChondroCelect-tel kezelt betegeknél egy kereskedelmi forgalomban lévő kollagén membránt alkalmaztak. Az ezen betegek esetében nyert biztonságossági adatok nem utaltak biztonsági kockázatra, és a hypertrophia alacsonyabb incidenciáját támasztják alá, mint amit a csonthártya és a kollagén membránok alkalmazását összehasonlító szakirodalom sugallt.

Az ACI eljárás egyik változata a sejtbeültetés, melyben a sejtek a beültetés előtt kerülnek a kollagénmembránba. E technika során a kollagénmembrán szélein öltésekkel kell biztosítani a megfelelő rögzítést, hogy a beültetett sejtek közvetlenül érintkezzenek a defektus helyével. Nem javasolt, hogy öltések helyett kizárólag szövetragasztót használjanak az implantátum rögzítéséhez.

A beültetést egy megfelelő, körülbelül egy évig tartó rehabilitációs programnak kell követnie, az orvos javaslata szerint (lásd 4.4 pont).

A jelen implantációs technikával kapcsolatos eljárások teljes körű technikai részletezését megtalálja a ChondroCelect felhasználói kézikönyvében.

A ChondroCelect elkészítéséről és kezeléséről szóló tájékoztatást nézze át a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a bovin szérummal szembeni túlérzékenység.

A ChondroCelect-et tilos előrehaladott térd-osteoarthritis esetében alkalmazni.

Betegek, akiknél a femur epiphysis növekedési zóna még nem zárult le teljesen.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A ChondroCelect egy autológ készítmény, amely semmilyen körülmények között nem adható be más betegeknek.

Ha a betegnél jelenleg csont- vagy ízületi fertőzés áll fenn, vagy kórelőzményében nemrégiben lezajlott csont- vagy ízületi fertőzés szerepel, a dokumentált gyógyulásig ideiglenesen el kell halasztani a kezelést.

Óvintézkedések a felhasználás során

Az egyidejűleg fennálló térdproblémák, pl. a kezdődő osteoarthritis, osteochondritis dissecans (OCD), a térd instabilitása, a condylus femorison kívüli egyéb helyeken fennálló porcelváltozások, a térdszalagok vagy a meniscus elváltozásai, varus vagy valgus állás (kóros súlyeloszlás a térden) és a gyulladásos ízületi betegségek szövődményt okozhatnak. A ChondroCelect pivotál vizsgálatában az

ilyen, a térdet érintő társbetegségekben szenvedő betegeket kizárták a kezelésből. Ha lehetséges, az egyidejűleg fennálló térdproblémákat a ChondroCelect beültetése előtt vagy legkésőbb a kezelés során korrigálni kell.

A pivotal vizsgálatban a testtömeg-index (Body Mass Index – BMI) ugyan nem gyakorolt hatást az eredményre, a szakirodalom adatai azonban azt mutatják, hogy a 30 feletti BMI hátrányosan befolyásolhatja az eljárás sikerét.

Rehabilitáció

Az implantáció után a betegnek megfelelő rehabilitációs programban kell részt vennie, és az orvos javaslata alapján meg kell kezdenie a testmozgást. Az elváltozás helyétől és méretétől, valamint a beteg profiljától függően megfelelő rehabilitációs útmutatásokat alakítottak ki. A túl korai és élénk testmozgás gyengítheti a ChondroCelect beépülését és az ebből származó klinikai előnyök időtartamát. Ezért a kezelt térdet védeni kell a megfelelő rehabilitációs tervben szereplő ajánlásoknak megfelelően, hogy elkerülhető legyen a korai károsodás, amely a beépülés elégtelenségéhez vezethet.

A megfelelő rehabilitációs terv részleteit és az arról szóló tájékoztatást megtalálja a ChondroCelect felhasználói kézikönyvében.

Esetek, amelyekben a ChondroCelect nem alkalmazható

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a betegből származó porcsejtek nem szaporíthatók, vagy – a biopsziás anyag gyenge minősége, a beteg tulajdonságai vagy gyártási hiba miatt – a felszabadítási feltételek nem teljesülnek. Így megtörténhet, hogy a ChondroCelect-et nem lehet szállítani. A sebészt az eljárás folyamán a lehető leghamarabb tájékoztatják, akinek ezután más kezelést kell választania az érintett beteg számára.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az ACI eljárásokban rutinszerűen alkalmaznak fibrinragasztókat a defektus fedésénél alkalmazott biológiai membrán külső peremeinek rögzítéséhez és vízhatlanságának javításához. Nem javasolt a porcdefektus helyén szövetragasztó használata, mivel ez lényegesen rosszabb végeredményhez vezethet (lásd 5.3 pont). A fibrinragasztó készítmények minőségi és mennyiségi összetétele jelentősen eltér egymástól. A kereskedelmi forgalomban lévő aprotinint (bovin eredetű fibrinolysis-gátló) tartalmazó fibrinragasztóval végeztek *in vitro* kölcsönhatási vizsgálatokat. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy ez a típusú fibrinragasztó a ChondroCelect-tel együtt biztonságosan alkalmazható. Más típusú fibrinragasztóval nem végeztek kölcsönhatási vizsgálatokat. Ugyanakkor a pivotal vizsgálatban egy másik típusú, szintetikus fibrinolysis-gátlót (tranexámsav) tartalmazó fibrinragasztó egyidejű alkalmazása kapcsán nem mutatott ki semmiféle biztonsági kockázatot.

A fájdalomcsillapító gyógyszereket a felelős sebész ajánlásainak megfelelően kell alkalmazni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhességre gyakorolt hatásáról korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre. Az autológ sejtes terápiás készítmény jellegét és klinikai alkalmazási területét figyelembe véve a hagyományos reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatok nem tekinthetők relevánsnak.

Mivel a ChondroCelect-et a térd porchiányának pótlására alkalmazzák, és nyílt térdműtét során, az ACI eljárással implantálják, alkalmazása ellenjavallt a terhesség alatt.

Szoptatás

A ChondroCelect szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A ChondroCelect lokális jellege miatt nem várható, hogy a szoptatott csecsemőnél mellékhatások alakulnak ki.

A ChondroCelect alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. .

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ChondroCelect kezelés termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel az alapeljárás műtéti jellegű, a ChondroCelect-tel történő implantáció jelentős hatást gyakorol a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A ChondroCelect-kezelést követő rehabilitációs időszak alatt a beteget kezelőorvosához kell irányítani, akinek tanácsait a betegnek szigorúan követnie kell.

A rehabilitáció ideje alatt korlátozott lehet a gépjárművezetési és gépkezelési képesség.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy randomizált, kontrolllos, a célpopulációban végzett vizsgálatban 51 beteget kezeltek ChondroCelect-tel. Ezeknél a betegeknél az implantátum rögzítésére periosteum lebenyt alkalmaztak. A 36 hónapos posztoperatív követési időszakban a betegek 78,4%-ánál léptek fel mellékhatások.

ChondroCelect-hez kapcsolódóan:

- arthralgia
- porc-hypertrophia
- ízületi crepitatio
- ízületi folyadékgyülem
- kezelés sikertelensége
- leválás

A felsorolt mellékhatások a leggyakrabban előforduló mellékhatások, amelyek közül a kezelés sikertelensége és a leválás a súlyosabbak.

A térdsebészeti eljáráshoz kapcsolódóan:

- (műtétet követő) ízületi duzzanat
- arthralgia
- láz
- arthrofibrosis
- a térd mozgásterjedelmének beszűkülése

A jelentett mellékhatások többsége a nyílt térdsebészeti eljáráshoz kapcsolódóan várható volt Ezek általában enyhék voltak, és a műtét után néhány héten belül megszűntek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Ezek szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság a következő megállapodás szerint került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100 - < 1/10$	$\geq 1/1000 - < 1/100$

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$
Érbetegségek és tünetek		mélyvénás thrombosis, haematoma, felületes phlebitis	zsírembólia, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		apnoe	tüdőembólia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		hatástalan a terápiás készítmény, járászavar, gyógyulási zavar, túlérzékenységi reakció az implantátum helyén, perifériás oedema, láz	atrophia, kellemetlen érzés, granulomás elváltozás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		graft szövődmények, graftleválás, porcsérülés, sérülés, ízületi sérülés, reakció a beavatkozás helyén	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia, porc-hypertrophia, ízületi crepitatio, ízületi duzzanat	arthrofibrosis, az ízületi mozgásterjedelem beszűkülése, folyadékgyülem az ízületben, ízületi zár, arthritis, arthropathia, csontciszta, csontduzzanat, bursitis, chondropathia, exostosis, haemarthros, ízületi instabilitás, ízületi merevség, szabad test az ízületben, csökkent mozgásképesség, izomatrófia, osteoarthrosis, synovialis cysta, synovitis, ínbetegség, tendonitis	chondromalacia, gonarthrosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		vegetatív neuropathia, komplex regionális fájdalom szindróma, végtagfájdalom, perifériás neuropathia,	hyperaesthesia, migrén, photophobia, transiens ischaemiás attack

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$
		syncope, Trendelenburg-tünet	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Artroszkópia	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		sebfertőzés, erysipelas, erythema, hypertrophias heg, posztoperatív sebszövődmények, viszketés, hegfájdalom, sebszétválás, sebváladékozás	viszkető heg
Pszichiátriai kórképek			szorongás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hányinger	

Kiválasztott mellékhatások leírása

Arthrofibrosis

Az engedélyezés előtti, méltányossági kezelési programban részt vevő betegek esetében az arthrofibrosis és a beszűkült ízületi mozgás vonatkozásában nagyobb előfordulási gyakoriságot figyeltek meg a betegeknek abban az al csoportjában, akiknél patella-elváltozás állt fenn (8,2% és 13,1%), szemben azokkal, akiknél nem állt fenn patella-elváltozás (0,6% és 2,6%).

Porc-hypertrophia

Az engedélyezés előtti, méltányossági kezelési programban részt vevő 370 beteg többségénél a periosteum leány helyett kollagén membránt alkalmaztak a defektus fedésére. A legújabb szakirodalom szerint a porc-hypertrophia előfordulási gyakorisága csökkenthető, ha az elváltozás helyének fedésére a periosteum leány helyett kollagén membránt alkalmaznak (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Amikor a ChondroCelect bejuttatása után kollagén membránt alkalmaztak az elváltozás lezárására, a porc-hypertrophia incidenciája 1,8% volt, szemben a randomizált, kontroll vizsgálatban mért 25%-kal.

Állatkísérletekben *synovitisről* és *subchondralis csontsérülésekről* számoltak be és lehetséges, hogy ezek a ChondroCelect alkalmazásának a kockázatai.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A vázizomrendszer kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek,
ATC kód: M09AX02

A ChondroCelect-tel nem végeztek hagyományos farmakodinámiás vizsgálatokat.

Klinikai hatásosság

A ChondroCelect hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kontrollos vizsgálatban (TIG/ACT/01/2000) és a 4 éves kiterjesztett fázis (TIG/ACT/01/2000EXT) első két évében vizsgálták. A ChondroCelect-et a mikrofrakciós eljárással hasonlították össze a térd condylus femoris tünetet okozó porcdefektusának pótlását illetően. 51 beteget kezeltek ChondroCelect-tel, 61 beteget mikrofrakcióval. Olyan, 18 és 50 éves kor közötti betegeket vontak be a vizsgálatba, akik condylus femorisán körülírt, tünetet okozó, 1 és 5 cm² közötti porcdefektus volt található. A betegeknél lehetett ez egy első kezelés, vagy eshettek már át arthroscopián vagy egyéb műtéti beavatkozás(ok)on. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a következők álltak fenn: patellofemorális porcelváltozás, OCD, > 0,5 cm mélységű elváltozás, korábbi meniscus transzplantáció, korábbi mozaikplasztika, és mikrofraktúra a megelőző 12 hónapban. A betegeknél bele kellett egyezniük abba, hogy aktívan részt vesznek egy szigorú rehabilitációs protokollban és egy utánkövetési programban.

A térd sérüléstől eltelt közepidő kissé hosszabb volt a ChondroCelect csoportban, mint a mikrotöréses csoportban (2,0 év szemben az 1,6 évvel). A mikrotöréses csoporttal összehasonlítva, a ChondroCelect-csoportban több betegnél történt korábban térdműtét (88% szemben a 77%-kal). A ChondroCelect-csoportban a betegek 77%-ának medialis, 23%-ának lateralis condylus károsodása volt.

A 12. hónap végén a helyreállítási biopszia hisztológiai vizsgálata kiemelkedő strukturális pótlást igazolt a ChondroCelect-csoportban, összehasonlítva a mikrofraktúrással. A KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score – térd sérülés és osteoarthritis kimeneteli skála) klinikai kimenetel mérése 36 hónapon keresztül folyamatos javulást mutatott mindkét vizsgálati csoport tekintetében. A becsült előny nagyobb volt a ChondroCelect-csoportban, azonban statisztikailag nem számít jelentősnek. Eddig 41 beteget értékelték a ChondroCelect-csoportban és 49-et a mikrofraktúrással. Azoknál a betegeknél volt a leghatásosabb a ChondroCelect, akiknél a tünetek 3 évnél nem régebben jelentkeztek (n=27 a ChondroCelect-csoportban és n=32 a mikrofraktúrással). Ha a tünetek régebben fennálltak, nem volt kézzelfogható különbség a két csoport között. A ChondroCelect-implantációja után az 51 betegből 2-nél végeztek ismételt beavatkozást a kezelt elváltozásnál a graft leválása vagy a csontthártya leválása miatt, ezzel szemben a mikrofraktúrával kezelt 61 betegből 7-nél általánosan elégtelen vagy nem megfelelő volt a porcpótlás.

Az öt éves követési időszak után 37 beteget vizsgáltak a ChondroCelect csoportban, és 40 beteget a mikrofraktúrással. Összességében a ChondroCelect beültetés 36 hónap után megfigyelt klinikailag releváns előnye a kiindulási állapothoz képest a kezelés után akár 60 hónapig is fennmaradt. Ekkor a ChondroCelect és mikrofraktúrással csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség megfigyelhető. Annál az alcsoportnál, ahol a pácienseknél nemrégiben kezdődtek a tünetek (< 3 év), a ChondroCelect technika előnye lényegesen magasabb volt a mikrofraktúrással technikánál, mely megerősíti a kezelést követő 36. hónap eredményeit. Azoknál a pácienseknél akiknél a tünetek régebben jelentkeztek, mindkét kezelés egyformán teljesített. Hét, ChondroCelect technikával kezelt páciensnek volt szüksége ismételt beavatkozásra, míg ez a szám a mikrofraktúrással csoportban 10 volt. A ChondroCelect-csoportban a kezelés sikertelensége általában a beültetés rétegeinek leválásával függött össze.

Azokat a betegeket, akiknél az elváltozás 5 cm²-nél nagyobb volt, csak méltányossági kezelési program keretén belül kezelték. Az ezeknél a betegek tekintetében nyert biztonságossági adatok nem utaltak különös biztonsági kockázatra. A nagyobb elváltozásokról a jövőben terveznek adatokat gyűjteni.

Tizenhat, 18 évesnél fiatalabb beteget kezeltek ChondroCelect-tel engedélyezés előtti, méltányossági kezelési program keretében. Ezeknél a betegeknél nem észleltek különleges biztonsági kockázatot. A

felelős sebész által végzett haszon/kockázat felmérés alapján a 18 évesnél fiatalabbak kezelése tekintetében különös figyelmet kell fordítani annak biztosítására, hogy a növekedési porc teljesen lezáruljon.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A készítményt helyileg ültetik be.

A ChondroCelect jellege és tervezett klinikai alkalmazása miatt a hagyományos farmakokinetikai, abszorpció, disztribúció, anyagcsere- és eliminációs vizsgálatok nem relevánsak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A kecskéken és egereken végzett szaporított porcsejtes implantációval kapcsolatos, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

A kecskékkal végzett vizsgálatokban az állatok többségénél, beleértve a kontrollcsoportot is, a synovitis enyhe tüneteit észlelték a műtét utáni 10. héten. Idővel a gyulladás elmúlt, és a paraméterek visszaálltak a kiindulási szintre, csak kisszámú állatban maradt fenn nagyon enyhe, körülírt synovitis. Bár a feltételezés szerint ezek a reakciók javarészt a műtéthez kapcsolódnak, a szaporított porcsejtek esetleges hatását nem lehet tökéletesen kizárni.

Egy juhokkal végzett vizsgálatban a legtöbb állat esetében igazolták az átültetett sejtek penetrációját a subchondralis csontra; az esetek közül kettőben az alatta fekvő csontvelőbe történő teljes penetrációt figyeltek meg. Ez az eredmény kapcsolatban lehet azzal, hogy ezekben a modellekben nem lehet súlyviselés nélküli, progresszív terhelést alkalmazni a műtét után, és ezért nem extrapolálhatók teljesen a humán viszonyokra.

Az ACI eljárás egyik technikai változata a sejtbeültetés, amely során a sejtek a beültetés előtt kerülnek a kollagénmembránba. Az orthotopicus kecske modell preklinikai vizsgálatából kiderült, hogy ez a technika a Brittberg technikához hasonló eredményeket hozott, ha a kollagénmembrán széléin öltésekkel biztosították a megfelelő rögzítést. Ha öltések helyett szövetragasztót használtak az implantátumnak a defektus helyére történő rögzítésére, az összességében rossz eredményt hozott, ami arra utal, hogy a beültetett sejteknek közvetlenül érintkezniük kell a defektus helyével.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (aminosavakat, vitaminokat, sókat és szénhidrátokat tartalmaz).

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

48 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

15°C – 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A készítményt tartalmazó injekciós üvege(ke)t tartsa a külső, csavaros tetejű műanyag tartályban található Falcon-csőben, hogy védje a fénytől és a bakteriális/gombás szennyeződéstől.

Nem szabad sugárzásnak kitenni!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

A ChondroCelect egy egyénre szabott kezelési dózisban (Falcon-cső) kerül kiszerelésre, amelyet 1-3 db I-es típusú üvegből készült, 1 ml-es injekciós üveg tartalmaz. Minden injekciós üveg 0,4 ml autológ humán porcsejt-szuszpenziót tartalmaz, és klorobutil dugóval és alumínium kupakkal van lezárva.

Az injekciós üvegek egy műanyag, csavaros tetejű steril Falcon-csőben vannak.

A Falcon-cső egy műanyag csavaros tetejű tartályban van, a sebészeti eszközökkel (egy 1 ml-es steril fecskendő, egy 18G méretű intravénás katéter és két Vicryl 6.0 varróanyag) és egy hőmérsékletmérő monitorral együtt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A ChondroCelect-et kizárólag autológ használatra való. Az implantáció előtt egyeztesse a beteg nevét a szállítási dokumentáción és a készítmény injekciós üvegén feltüntetett beteg/donor azonosítóval.

Az alkalmazás előtt a ChondroCelect-et reszuszpendálni kell az injekciós üveg finom ütögetésével, hogy a sejtek ismét szuszpendált állapotban legyenek.

A ChondroCelect-et nem szabad sterilizálni. Ha a ChondroCelect injekciós üvege sérült vagy sterilitása károsodott, a készítményt nem szabad felhasználni és vissza kell küldeni a TiGenix-hez.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/563/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 05

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. augusztus 22

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a gyógyszert kizárólag olyan egészségügyi intézmények számára forgalmazzák, amelyek megfelelnek a kockázatkezelési tervben szereplő feltételrendszernek.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Farmakovigilancia rendszer**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig, működjön amíg a gyógyszer forgalomban van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített változataiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy a készítmény egy adott egészségügyi intézménynek történő forgalmazása előtt, az összes olyan sebész és más egészségügyi szakember, aki a ChondroCelect-et vagy annak alkotóit kezeli vagy alkalmazza, illetve az adott egészségügyi intézményben ChondroCelect-kezelésben részesült betegek utánkövetésében részt vesz, a kockázatkezelési tervben leírt oktatási program részeként szakképzésben részesüljön.

Az egészségügyi szakemberek képzési programja az alábbi részekből áll:

- Képzési anyagok sebészek számára
- Képzési anyagok más egészségügyi szakemberek számára
- A ChondroCelect kezelés előtt a beteg által aláírandó beleegyező nyilatkozat

A sebészek számára szánt képzési anyagok között a következő főbb üzeneteknek és elemeknek kell szerepelniük:

- Alkalmazási előírás
- A biopsziás mintavétel eljárása
- A műtéti ellenőrző listát az operáció előtt, a műtőben azonnal ki kell tölteni az első vágást megelőzően, ellenőrizve, hogy a megfelelő betegről és készítményről van-e szó, a beültetés a helyes oldalon fog-e történni, az eljárás során alkalmazott biológiai membrán és fibrinragasztó típusa megfelelő-e.
- Térdízületi arthrotomiával végzett implantációs eljárás
- Utánkövetési protokoll

Más egészségügyi szakemberek számára szánt képzési anyagok között a következő főbb üzeneteknek és elemeknek kell szerepelniük:

- Alkalmazási előírás
- A donorok kérdőívekkel és hepatitis C, hepatitis B, HIV és szifilisz jelenlétét vizsgáló labor tesztekkel való szűrésének szükségessége
- A biopsziás szövetminta kezelése
- A ChondroCelect kezelése és az implantációhoz való előkészítése
- A betegek utánkövetésének időbeosztása
- A javasolt fizikoterápia

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Fehér, csavaros tetejű tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

ChondroCelect 10 000 sejt/mikroliter implantációs szuszpenzió

Specifikus marker-fehérjéket expresszáló, ex vivo szaporított, karakterizált, életképes autológ porcsejtek.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A készítmény minden injekciós üvege 4 millió autológ humán porcsejtet tartalmaz 0,4 ml sejtsuszpenzióban, amely 10 000 sejt/mikroliter koncentrációnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Implantációs szuszpenzió

1 Falcon-cső 1, 2 vagy 3 injekciós üveggel ($\times 0,4$ ml)

Az injekciós üvegek a sebészeti eszközökkel együtt (egy 1 ml-es steril fecskendő, egy 18G méretű iv. katéter és két Vicryl 6.0 varróanyag) kerülnek forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantációhoz.

Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {NN hónap ÉÉÉÉ} {órákor} CET

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15°C – 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A készítményt tartalmazó injekciós üvege(ke)t tartsa a külső, csavaros tetejű műanyag tartályban található Falcon-csőben, hogy védje a fénytől és a bakteriális/gombás szennyeződéstől.

Ne tegye ki radioaktív sugárzásnak (röntgensugárzás)!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

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

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

info@tigenix.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/563/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gyártás {Gyártási szám}

A beteg azonosító száma (N°) {a beteg azonosító száma}

A beteg monogramja (Monogram) {a beteg monogramja}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Falcon-cső

1. A GYÓGYSZER NEVE

ChondroCelect 10 000 sejt/mikroliter implantációs szuszpenzió

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {NN hónap ÉÉÉÉ} {órákor} CET

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gyártási tétel {Gyártási szám}
N° {a beteg azonosító száma}
Monogram {a beteg monogramja}

5. A TARTALOM TÖMEGE, TÉRFOGATA VAGY ADAGSZÁMA

1, 2 vagy 3 injekciós üveg × 0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

ChondroCelect

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

FELH.: {NN hónap ÉÉÉÉ} {óra} CET

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gyártási tétel {Gyártási szám}
N° {a beteg azonosító száma}
Monogram {a beteg monogramja}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ChondroCelect 10 000 sejt/mikroliter implantációs szuszpenzió

Specifikus marker-fehérjéket expresszáló, ex vivo szaporított, karakterizált, életképes autológ porcsejtek

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, sebészéhez vagy gyógytornászához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, sebészét vagy gyógytornászát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ChondroCelect és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ChondroCelect alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ChondroCelect-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ChondroCelect-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ChondroCelect és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ChondroCelect autológ, tenyésztett porcsejtekből áll. A készítményt kis mennyiségű, az Ön térdéből vett porcsejt-mintából (biopsziás anyagból) készítik.

- Az **autológ** azt jelenti, hogy az **Ön saját** sejtjeit használják fel a ChondroCelect elkészítéséhez.
- A **porc** olyan szövet, amely minden ízületben megtalálható. Védi a csontvégeket, és lehetővé teszi az ízületek akadálytalan működését.

A ChondroCelect-et a térd condylus femorisán („kondilusz femorisán”) lévő, körülírt, tünetekkel járó porchiány (International Cartilage Repair Society, ICRS III. vagy IV. fokozat) pótlására alkalmazzák felnőtteknél. A károsodást okozhatja akut sérülés, például elesés. Okozhatja túlsúly következtében ismétlődő sérülés vagy térd deformitás következtében létrejövő tartósan nem megfelelő súlyeloszlás a térdeken.

- A **kondilusz femorisz** a combcsont vége, amely a térd részét képezi.

2. Tudnivalók a ChondroCelect alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ChondroCelect-et :

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére, vagy a szarvasmarha szérumra.
- ha előrehaladott kopásos térdízületi betegségben (oszteoartrózisban) szenved.
- ha a térd növekedési zónájának fejlődési folyamata még nem zárult le teljesen.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ChondroCelect alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, sebészével vagy gyógytornászával.

- Ha Önénél jelenleg csont- vagy ízületi fertőzés zajlik, vagy kórelőzményében szerepel nemrégiben lezajlott csont- vagy ízületi fertőzés, a dokumentált gyógyulásig ideiglenesen el kell halasztani a kezelést.
- A ChondroCelect alkalmazása általában nem javasolt, ha Ön túlsúlyos (vagyis 30 feletti testtömeg-index esetén), mivel ez veszélyeztetheti a kezelés eredményét. Sebésze további tájékoztatást ad Önnek ezzel kapcsolatban.
- A ChondroCelect alkalmazása nem javasolt egyéb, a combcsont kondilusától eltérő helyen található porchiány pótlására.
- A ChondroCelect-et az egyébként egészséges térdbe kell beültetni. Ez azt jelenti, hogy az egyéb térdproblémákat, mint például a térdszalagok vagy a meniszkusz sérüléseit a ChondroCelect alkalmazása előtt vagy az eljárás során helyre kell hozni.
- A fizikai tevékenységet a gyógytornász által javasolt rehabilitációs terv alapján kell újrakezdeni. A túl korán elkezdett és élénk testmozgás károsíthatja a beültetett anyagot, és ezáltal csökkenhet a ChondroCelect-ből származó klinikai előnyök időtartama.

Egyéb esetek, amelyekben a ChondroCelect nem alkalmazható

Még ha a sebész le is vette a készítmény elkészítéséhez szükséges, kis mennyiségű porcsejt-mintát (biopsziás anyagot), előfordulhat, hogy Ön nem alkalmas a ChondroCelect-tel végzett kezelésre. Ez akkor fordul elő, ha a biopsziás anyag nem megfelelő minőségű a ChondroCelect elkészítéséhez, vagy, bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a sejteket nem lehet szaporítani a laboratóriumban, vagy a sejtek a szaporítást követően nem felelnek meg az összes minőségi követelménynek. Sebészét értesítik erről, aki így lehet, hogy kénytelen lesz más kezelést választani az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

A ChondroCelect alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a ChondroCelect

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógytornászát a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A ChondroCelect biztonságos alkalmazását más gyógyszerekkel együtt nem vizsgálták.

Kérjen orvostól további tájékoztatást arról, hogy milyen fájdalomcsillapítókat szedhet biztonságosan.

Terhesség és szoptatás

A ChondroCelect terhesség vagy szoptatás alatti biztonságos használatát nem igazolták.

A ChondroCelect alkalmazása nem javasolt terhes és szoptató nők esetében.

Kérjük, közölje orvosával, ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A műtéti eljárás jelentős hatást gyakorol az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire. A rehabilitáció során a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességei korlátozottak lehetnek, és ebben az időszakban szigorúan be kell tartania kezelőorvosa, sebésze vagy gyógytornásza tanácsait

3. Hogyan kell alkalmazni az ChondroCelect-et?

A ChondroCelect-et csak ortopédsebész rendelheti és ültetheti be, kórházi körülmények között.

ChondroCelect-kezelés: kétlépcsős eljárás

1. vizit: a porchiány felmérése és biopszia

Az első vizit alkalmával a sebész egy feltáró műtét (artroszkópia) során felméri a porchiányt. Az artroszkópiát egy nagyon kicsi bőrmetszéssel keresztül végzik, és egy vékony teleszkóppal (artroszkóppal) megtekintik a térd belsejét. Ha a sebész úgy dönt, hogy az Ön számára megfelelő a ChondroCelect-kezelés, akkor egy kis mennyiségű porcsejtmintát (biopsziás anyagot) fog venni az Ön térdéből. Ezt a porcsejtmintát használják fel a ChondroCelect elkészítéséhez. Legalább négy hét szükséges ahhoz, hogy a ChondroCelect elkészítéséhez kiválasszák és kitenyesszék a sejteket.

2. vizit: a ChondroCelect beültetése

A porcsejteket nyílt térdműtét során a porchiány területére ültetik. Ezt saját porcsejtbeültetésnek (autológ kondrocita-implantációnak, ACI) nevezik. Az alkalmazás célja, hogy a hiányt egészséges és működőképes porccal pótolják.

Ahhoz, hogy a porcsejtek a helyükön maradjanak, egy biológiai hártyát varrnak a porchiányos terület fölé.

Rehabilitáció

A műtét után körülbelül egy évig részt kell vennie egy rehabilitációs programban, hogy térdé a megfelelő mértékben gyógyuljon. Kezelőorvosa vagy gyógytornásza ismerteti Önnel a rehabilitáció részleteit.

Nagyon fontos, hogy gondosan betartsa kezelőorvosa és/vagy gyógytornásza javaslatait. Ha nem tartja be a rehabilitációs tervet, megnöhet a kezelés sikertelenségének kockázata.

Nagyon óvatosnak kell lennie, amikor behajlítja a kezelt térdét, vagy arra súlyt terhel. A rehabilitáció ideje alatt – testsúlyától és a porchiány méretétől függően – fokozatosan nőni fog a teherbírási képessége. Térdé védelme érdekében merevítőt kell viselnie.

Ha a ChondroCelect-tel kapcsolatban bármilyen további kérdése merülne fel, forduljon kezelőorvosához vagy gyógytornászához.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A ChondroCelect beültetésének legtöbb mellékhatása a nyílt térdműtéttel kapcsolatos. Általánosságban ezek a mellékhatások enyhék, és a műtétet követő hetekben megszűnnek.

A legtöbb ízületi kapcsolatos mellékhatást úgy ismerheti fel, hogy a térdében tüneteket, pl. fájdalmat, kattogást, csikorgást, beakadást, duzzanatot, hajlítási nehézséget vagy merevséget tapasztal. Amennyiben a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse orvosát.

Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága a következő megállapodás szerint került megállapításra:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint, 1 betegnél fordul elő): ízületi fájdalom (artralgia), a porcsejtek túlszaporodása (porchipertrófia), recsegés vagy kattogó érzés a térd mozgásakor (ízületi krepitáció) és ízületi duzzanat.

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1–10 betegnél fordul elő): a térdízületi mozgás beszűkülése (artrofibrózis, csökkent ízületi mozgásterjedelem, csökkent mozgathatóság), túlzott mennyiségű folyadék az ízületben (ízületi folyadékgyülem), ízületi zár, ízületi gyulladás (arthritis, burszitisz, szinovitisz), folyadékkal telt üreg a térdben (csontciszta, szinovális ciszta), csontduzzanat, porcbetegség (kondropátia), jóindulatú csontkinövés (exosztózis), vér az ízületben (hemartrózis),

ízület instabilitása, ízületi merevség, szabad test az ízületben, izomgyengeség (izomatrófia, Trendelenburg-tünet), kopásos ízületi betegség (oszteoartrózis), ínbetegség, íngyulladás (tendonitisz), nem megfelelő gyógyulás, kezelés sikertelensége, járási nehézség, túlérzékenység a beültetés helyén, perifériás ödéma, láz, posztoperatív sebszövődmények (reakció a seb helyén), sebfertőzés (az orbáncot is beleértve), bőrpír, heg túlbujánzása (keloid), viszketés, fájó heg, sebszétválás, sebváladékozás, a graft (beültetett sejtek vagy a hártya meglazulása (graftszövődmény, graftleválás), sérülés (porcsérülés, ízületi sérülés), vérrög a láb mélyvénájában (mélyvénás trombózis), nagy véraláfutás (hematóma), felszínes vénagyulladás (flebitisz), émelygés, fájdalom vagy idegkárosodás (végtagfájdalom, perifériás neuropátia, komplex regionális fájdalom-szindróma, autonóm neuropátia), hirtelen ájulás, légzéskihagyás (apnoé), artroszkópia.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1–10 betegnél fordul elő: szorongás, bőrt érintő és vizuális túlérzékenység), migrén, mini sztrók (átmeneti agyi keringési zavar), zsír bekerülése a keringésbe (zsírembólia), véna elzáródás és -gyulladás (tromboflebitisz), tüdőartéria elzáródása (tüdőembólia), viszkető heg, elülső térdfájdalom (kondromalácia), térdszövet leépülése (gonartrózis, atrófia), kellemetlen érzés, krónikus gyulladás (granulomás elváltozás).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógytornászát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ChondroCelect-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon, illetve az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felh.: Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert.

15°C – 25°C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A készítményt tartalmazó injekciós üvege(ke)t tartsa a külső, csavaros tetejű műanyag tartályban található Falcon-csőben, hogy védje a fénytől és a bakteriális/gombás szennyeződéstől.

Ne tegye ki radioaktív sugárzásnak!

Mivel ezt a készítményt az Ön térdműtétje során használják fel, a kórház személyzete felelős a készítmény használat előtti és közbeni megfelelő tárolásáért, valamint a megfelelő megsemmisítésért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ChondroCelect

- A ChondroCelect hatóanyaga egyetlen kezelésre való életképes, autológ humán porcsejtet tartalmaz injekciós üvegben, amely 0,4 ml -enként 4 millió sejtet tartalmaz, ami 10 000 sejt/mikroliter koncentrációnak felel meg.
- Egyéb összetevője: steril, puffertelt Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), egy folyadék, amely aminosavakat, vitaminokat, sókat és szénhidrátokat tartalmaz a sejtek injekciós üvegben való tárolása céljából.

Milyen a ChondroCelect külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A ChondroCelect egy beültetésre szánt sejtszuszpenzió (folyadék). A sejteket egy kis steril injekciós üvegben tartják életben. A készítményt több réteg csomagolóanyagba csomagolták, amely 48 órán át garantálja a sterilitást és – szobahőmérsékleten történő tárolás mellett – az állandó hőmérsékletet. Minden csomag egyetlen egyénre szabott kezeléshez való, 1–3 darab injekciós üveget tartalmaz, az adott elváltozás mérete alapján meghatározott szükséges sejtszámtól függően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgium

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Gyártó:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. Melléklet

A forgalomba hozatali engedély további megújításának alapja

A forgalomba hozatali engedély további megújításának indoklása

A forgalomba hozatali engedély első alkalommal történő megadása óta ismertté vált adatok alapján az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) álláspontja szerint a ChondroCelect előny-kockázat profilja továbbra is pozitív, azonban a biztonságossági profilt gondosan figyelemmel kell kísérni az alábbi okokból:

Eddig mindössze 907 beteget kezeltek ChondroCelect-tel, beleértve azokat a betegeket is, akik a ChondroCelect forgalomba hozatali engedélyének megszerzése céljából lefolytatott klinikai vizsgálatok során részesültek a kezelésben. A gyógyszer kereskedelmi forgalomba hozatalát követő tapasztalatok a betegek számát (444 beteg) és a követés időtartamát tekintve még mindig meglehetősen korlátozottak, ezért nem lehetséges a korlátlan ideig érvényes forgalomba hozatali engedély odaítélése.

A CHMP úgy döntött, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles évente időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani.

Ezért a CHMP úgy határozott a ChondroCelect biztonságossági profilja alapján – mely évenkénti gyógyszerbiztonsági jelentés beadását teszi szükségessé –, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának 5 év múlva újra be kell nyújtania egy forgalomba hozatali engedély megújítására vonatkozó kérelmet.