

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ChondroCelect 10 000 šūnas/mikrolitrā implantējamā suspensija

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Raksturotas dzīvotspējīgas *ex vivo* audzētas autologās skrimšļa šūnas, kas ekspresē noteiktus marķierproteīnus.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrā flakonā ir 4 miljoni autologās cilvēka skrimšļa šūnas 0,4 ml šūnu suspensijā, kas atbilst koncentrācijai 10 000 šūnas/mikrolitrā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Implantējamā suspensija

Pirms resuspendēšanas šūnas ir nosēdušās flakona apakšējā daļā, veidojot pelēkbaltu kārtiņu, un palīgviela ir caurspīdīgs bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vienkāršu simptomātisku ceļa locītavas femorālā kondiļa skrimšļa bojājumu ārstēšanai (III un IV pakāpe saskaņā ar Starptautiskās skrimšļu saslimšanu savienības [ICRS - *International Cartilage Repair Society*] klasifikāciju) pieaugušiem pacientiem. Var būt arī vienlaicīgs asimptomātisks skrimšļa bojājums (I vai II pakāpes saskaņā ar ICRS klasifikāciju). Efektivitātes pierādījuma pamatā ir randomizēts kontrolēts pētījums, kurā novērtēja *ChondroCelect* iedarbību pacientiem ar 1-5cm² lieliem bojājumiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

ChondroCelect drīkst lietot vienīgi atbilstoši kvalificēts ķirurgs, un to paredzēts lietot tikai stacionārā. *ChondroCelect* ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un tas ir jālieto kombinācijā ar bojātās vietas iepriekšēju ķirurģisku sagatavošanu, bojājuma fizisku noblīvēšanu (bioloģiskās membrānas uzlikšana, vēlams lietot kolagēna membrānu) un rehabilitāciju.

Devas

Lietojamo šūnu daudzums ir atkarīgs no skrimšļa bojājuma (virsmas platības, cm²) lieluma. Katrā zāļu devā ir individuāli piemērota deva ar pietiekamu šūnu skaitu, lai ārstētu iepriekš noteikta lieluma bojājumu, ko nosaka biopsijas veikšanas laikā. Ieteicamā *ChondroCelect* deva ir no 0,8 līdz 1 miljonom šūnu /cm², kas atbilst no 80 līdz 100 zāļu mikrolitriem /bojājuma cm².

Gados vecāka populācija

ChondroCelect nav pētīts šajā vecuma grupā.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem), nav pierādīta. Tādēļ neiesaka lietot *ChondroCelect* bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Lietošanas veids Implantācijai.

ChondroCelect ir paredzēts lietošanai tikai autologai skrimšļu bojājumu ārstēšanai, un to lieto pacientiem Autologās hondrocītu implantācijas procedūras laikā (*ACI - Autologous Chondrocyte Implantation*).

ChondroCelect implantāciju veic artrotomijas procedūras laikā sterilos apstākļos, un tās veikšanai nepieciešams īpaši sagatavot gan bojājuma vietu, gan arī blīvējumu (bioloģisko membrānu), lai varētu nostiprināt implantu. Pirms membrānas fiksēšanas un šūnu implantācijas ir jānodrošina pilnīga locītavas hemostāze. AHI (*ACI*) procedūras laikā ir svarīgi nodrošināt, lai tiek panākts labs, tiešs implantēto šūnu kontakts ar bojāto pamatni, par cik šādam kontaktam ir ļoti liela nozīme optimālas audu atjaunošanās panākšanā. *ChondroCelect* klīniskajos pētījumos kā bioloģisko membrānu lietoja periosta audus. Zinātniskajās publikācijās ir pierādīts, ka *ACI* procedūrās kā alternatīvu periostam var lietot komerciāli pieejamās kolagēna membrānas. Taču klīniskajos pētījumos nav izvērtēta *ChondroCelect* iedarbība kombinācijā ar kolagēna membrānām, lai arī komerciāli pieejamās kolagēna membrānas ir lietotas pacientiem, kuri ārstēti ar *ChondroCelect* līdzietīgās zāļu lietošanas nolūkos. Drošuma dati, kas iegūti, ārstējot šādus pacientus, neliecina par būtisku drošuma risku un apstiprina zemāku hipertrofijas gadījumu skaitu salīdzinājumā ar zinātniskajā literatūrā norādīto, ja periosta vietā tiek lietotas kolagēna membrānas.

Tehniskais AHI procedūras variants ir šūnu iesēšanas metode, kur šūnas tiek iesētas uz kolagēna membrānas pirms implantēšanas. Šajā paņēmienā ir nepieciešama laba fiksācija, izmantojot šuves uz kolagēna membrānas malām, lai nodrošinātu implantēto šūnu tiešu kontaktu ar bojāto pamatni. Nav ieteicams implanta nostiprināšanai šuvju vietā izmantot tikai fibrīna līmi.

Pēc implantācijas ir jāseko atbilstošai rehabilitācijas programmai aptuveni viena gada garumā saskaņā ar ārsta ieteikumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pilnīga un sīka tehniskā informācija par procedūram, kas saistītas ar implantācijas tehniku, ir sniegta *ChondroCelect* lietošanas rokasgrāmatā. Informāciju par *ChondroCelect* sagatavošanu un lietošanu skatīt apakšpunktā 6.6.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai vērša serumu. *ChondroCelect* nedrīkst lietot progresējoša ceļa osteoartrīta gadījumā. Pacienti ar augšstilba kaula epifizeālās augšanas plātnīti, kas nav pilnībā noslēgusies.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

ChondroCelect ir autologās zāles, un tās nekādā gadījumā nedrīkst lietot citiem pacientiem. Zāļu lietošana pacientiem ar akūtām vai nesenām kaulu vai locītavu infekcijām ir jāatliek, līdz ir apstiprināta pilnīga atveseļošanās.

Piesardzība lietošanā

Citas vienlaicīgas ceļa locītavas problēmas, piemēram, osteoartrīts sākuma stadijā, atslāņojošais osteohondrīts (*OCD - osteochondritis dissecans*), ceļa locītavas nestabilitāte, skrimšļu bojājumi citās vietās, izņemot femorālo kondili, ceļa locītavas saišu un meniska bojājumi, *varus* vai *valgus* tipa deformācija (nepareizs svara sadalījums ceļa locītavā) un locītavu infekcijas slimības ir potenciāli komplikācijas izraisoši faktori. Pivotalā *ChondroCelect* pētījumā pacientiem ar šādām ceļa locītavas problēmām terapija netika veikta. Visos gadījumos, kad tas iespējams, pārējās ceļa locītavas problēmas ir jānovērš pirms *ChondroCelect* implantācijas vai vēlākais tās laikā.

Pivotālā pētījumā netika novērots, ka ķermeņa masas indekss (KMI) ietekmētu ārstēšanas rezultātu, taču pieejamie bibliogrāfiskie dati norāda, ka KMI, kas pārsniedz 30, var negatīvi ietekmēt procedūras rezultātu.

Rehabilitācija

Pēc implantācijas pacientam jāievēro atbilstošs rehabilitācijas plāns, un fiziskās aktivitātes jāatsāk, ievērojot ārsta ieteikumus. Atkarībā no bojājuma vietas, izmēra un pacienta stāvokļa ir izstrādāti atbilstoši norādījumi par rehabilitāciju. Pārāk agri un intensīva aktivitāte var apdraudēt implanta nostabilizēšanos un klīnisko ieguvumu no *ChondroCelect* lietošanas. Tāpēc ceļa locītavai pēc procedūras ir jānodrošina saudzējošs režīms saskaņā ar ieteikumiem, kas aprakstīti atbilstošajā rehabilitācijas plānā, lai tādējādi izvairītos no agrīniem bojājumiem, kā rezultātā implants var nenostabilizēties.

Sīkāka informācija par atbilstošu rehabilitācijas plānu ir sniegta *ChondroCelect* lietošanas rokasgrāmatā.

Gadījumi, kad *ChondroCelect* nav iespējams piegādāt

Dažos gadījumos pastāv iespēja, ka pacienta izcelsmes hondrocītus nav iespējams izaudzēt vai arī sakarā ar zemo biopsijas materiāla kvalitāti, pacienta organisma īpatnībām vai ražošanas brāķi netiek izpildīti izlaides kritēriji. Tāpēc iespējami gadījumi, kad *ChondroCelect* piegādāt nav iespējams. Par to ķirurgs tiek informēts pēc iespējas agrāk ārstēšanas procesa laikā, un tādā gadījumā attiecīgajam pacientam ir jāizvēlas alternatīva terapija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

ACI procedūrās ārējo malu blīvēšanai un bioloģisko membrānu, ko lieto bojājuma noseģšanai, apvidu hermētiskuma uzlabošanai parasti lieto fibrīna līmes. Nav ieteicams izmantot fibrīna līmi skrimšļa bojātās pamatnes iekšienē, jo tas var novest pie ievērojami vājāka rezultāta (skatīt 5.3. nodaļu). Fibrīna blīvēšanas materiāla izstrādājumi būtiski atšķiras gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā sastāva ziņā. Komerciāli pieejamajai fibrīna līmei, kuras sastāvā ir aprotinīns (vērša seruma izcelsmes fibrinolīzes inhibitors), tika veikti *in vitro* mijiedarbības pētījumi. Šajos pētījumos ir pierādīts, ka šo fibrīna līmi var droši lietot kopā ar *ChondroCelect*. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar cita veida fibrīna līmēm. Taču cita veida fibrīna līmes ar sintētisko fibrinolīzes inhibitoru (traneksamskābe) lietošana pivotālā klīniskajā pētījumā nenorādīja ne uz kādu drošības risku.

Pretsāpju zāles jālieto saskaņā ar atbildīgā ķirurga norādījumiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par autologo skrimšļa šūnu lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Ņemot vērā autologās šūnu terapijas zāļu raksturu un paredzēto klīnisko lietošanu, standarta reproduktīvās un augļa attīstības toksicitātes pētījumi netiek uzskatīti par būtiskiem.

Tā kā *ChondroCelect* lieto ceļa locītavas skrimšļa bojājumu ārstēšanai un implantē ACI procedūras laikā, izmantojot ķirurģisku iejaukšanos ar ceļa locītavas atvēršanu, to neiesaka grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Dati par *ChondroCelect* lietošanu laikā, kad notiek barošana ar krūti, nav pieejami. Ņemot vērā *ChondroCelect* lietošanas vietējo raksturu, nav paredzamas nevēlamas blakusparādības zīdāinim. Lēmums pārtraukt zīdīšanu jāpieņem, izvērtējot potenciālo ieguvumu no terapijas sievietei un potenciālo risku bērnam.

Fertilitāte

Dati par *ChondroCelect* iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nemot vērā procedūras ķirurģisko raksturu, implantācija, lietojot *ChondroCelect*, būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc *ChondroCelect* terapijas sekojošajā rehabilitācijas periodā pacientiem jākonsultējas ar ārstējošo ārstu un stingri jāievēro viņa norādījumi. Rehabilitācijas perioda laikā var tikt noteikti ierobežojumi transportlīdzekļu vadīšanai un mehānismu apkalpošanai.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Randomizētā, kontrolētā mērķpopulācijas pētījumā ar *ChondroCelect* tika ārstēti 51 pacients. Šiem pacientiem implanta iegūšanai tika izmantoti periosta audi.

36 mēnešu periodā pēc operācijas nevēlamas blakusparādības tika novērotas 78,4% pacientu.

Saistītas ar ChondroCelect:

- artralģija
- skrimšļu hipertrofija
- locītavu krepitācija
- locītavu efūzija
- nesekmīga ārstēšana
- atslāņošanās

Minētās nevēlamās blakusparādības ir visbiežāk novērotas, no tām vissmagākās ir nesekmīga ārstēšana un atslāņošanās.

Saistītas ar ķirurģisku iejaukšanos ceļa locītavā

- (pēcoperācijas) locītavas pietūkums
- artralģija
- drudzis
- artrofibroze
- samazināta ceļa locītavas kustību amplitūda

Lielākā daļa no reģistrētajām nevēlamajām blakusparādībām tika saistītas ar ķirurģisku iejaukšanos ar ceļa locītavas atvēršanu. Šīs blakusparādības bija galvenokārt vāji izteiktas un izzuda dažu nedēļu laikā pēc ķirurģiskās procedūras.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tās ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums ir definēts atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti biežas ($\geq 1/10$), biežas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retākas ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti retas ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas $\geq 1/10$	Biežas $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retākas $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$
Asinsvadu sistēmas traucējumi		dziļo vēnu tromboze, hematoma, virspusējo vēnu flebīts	tauku embolija, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		elpošanas apstāšanās	plaušu embolija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas ≥1/10	Biežas ≥1/100 līdz <1/10	Retākas ≥1/1 000 līdz <1/100
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		neefektīvs terapeitiskais līdzeklis, gaitas traucējumi, dzīšanas traucējumi, paaugstināta jutība implanta vietā, perifēra tūska, drudzis	atrofija, diskomforta sajūta, granulomatozi bojājumi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		implanta komplikācijas, implanta atslāpošanās, skrimšļa ievainojumi, ievainojumi, locītavas ievainojumi, reakcija procedūras veikšanas vietā	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	locītavu sāpes, skrimšļa hipertrofija, locītavu krepitācija, locītavu pietūkums	locītavu fibroze, samazināta locītavu kustību amplitūda, locītavu efūzija, locītavu bloķēšanās, artrīts, artropātija, kaulu cista, kaulu pietūkums, bursīts, hondropātija, eksostoze, hemartroze, locītavas nestabilitāte, locītavas stīvums, svešķermenis locītavā, samazināts kustīgums, muskuļu atrofija, osteoartrīts, sinoviāla cista, sinovīts, cīpslu bojājumi, tendonīts	hondromalācija, gonartroze
Nervu sistēmas traucējumi		autonomā neiropātija, komplekss reģionālu sāpju sindroms, sāpes ekstremitātēs, perifērā neiropātija, ģībonis, Trendelenburga simptoms	hiperstēzija, migrēna, fotofobija, tranzitora išēmiska lēkme
Izmeklējumi		artroskopija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		brūces infekcija, roze, eritēma, hipertrofiskas rētas, pēcoperācijas rētas	rētas nieze

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti biežas $\geq 1/10$	Biežas $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retākas $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$
		komplīkācijas, nieze, sāpīga rēta, brūces atvēršanās, brūces sulošanās	
Psihiskie traucējumi			nemiers
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		slikta dūša	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Artrofibroze

Pacientiem, kas piedalījās līdzcietīgas zāļu lietošanas programmā, artrofibrozi un pazeminātu locītavas kustību amplitūdu biežāk novēroja pacientu grupā ar ceļa skriemeļu bojājumiem (attiecīgi 8,2% un 13,1%) salīdzinājumā ar pacientu grupu, kam bija cita veida skriemeļu bojājumi (attiecīgi 0,6% un 2,6%).

Skrimšļa hipertrofija

Lielākajai daļai no 370 pacientiem, kas piedalījās līdzcietīgas zāļu lietošanas programmā, bojājuma blīvēšanai izmantoja nevis kaulplēves audus, bet kolagēna membrānu. Saskaņā ar šobrīd pieejamām publikācijām skrimšļa hipertrofiju var samazināt, bojājuma vietas pārklāšanai izmantojot kolagēna membrānu nevis kaulplēves audus (Gooding et al., 2006; Niemeyer et al., 2008). Gadījumos, kad bojājuma vietas pārklāšanai pēc ChondroCelect ievietošanas izmantoja kolagēna membrānu, skrimšļa hipertrofija tika novērota 1,8% gadījumu salīdzinājumā ar 25%, kas tika reģistrēti randomizētā, kontrolētā pētījumā.

Dzīvnieku modeļos novērots *sinovīts* un *subhondrāli kaula bojājumi* un ir iespējami riski, lietojot ChondroCelect.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas zāles skeleta-muskuļu sistēmas traucējumiem,
ATĶ kods: M09AX02

Farmakodinamiskie standartpētījumi ar ChondroCelect nav veikti.

Klīniskā efektivitāte

ChondroCelect efektivitāte tika pētīta III fāzes, daudzcentru, randomizētā, kontrolētā pētījumā (TIG/ACT/01/2000) un pirmajos divos gados no četrus gadu papildus ārstēšanas fāzes posma

(TIG/ACT/01/2000EXT). Ārstēšana ar *ChondroCelect* tika salīdzināta ar mikrolūzumu ārstēšanas procedūru, ko izmanto ceļa locītavas femorālā kondiļa simptomātisku vienkāršu skrimšļa bojājumu ārstēšanai. 51 pacients tika ārstēts ar *ChondroCelect*, 61 pacientam tika izmantota mikrolūzumu ārstēšanas procedūra. Par piemērotiem dalībai pētījumā tika atzīti pacienti vecumā no 18 līdz 50 gadiem, kuriem bija ceļa locītavas femorālā kondiļa vienkāršs simptomātisks skrimšļa bojājums izmērā no 1 līdz 5 cm². Turklāt piedalījās arī pacienti, kam iepriekš netika veikta nekāda ārstēšana, kā arī pacienti, kam iepriekš tika veikta artroskopija vai cita veida ķirurģiskas ārstniecības procedūras. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar patellofemorāliem skrimšļa bojājumiem, OCD, bojājumiem, kas dziļāki par 0,5 cm, kā arī pacienti, kam pēdējo 12 mēnešu laikā veikta meniska transplantācija, mozaīkplastika vai mikrolūzumu ārstēšanas procedūra. Pacientiem bija jāpiekrīt aktīvi piedalīties stingrā rehabilitācijas un sekojošā aprūpes programmā.

Vidējais laika periods kopš ceļa ievainojuma parādīšanās bija nedaudz ilgāks *ChondroCelect* terapijas grupā nekā mikrolūzumu ārstēšanas procedūras grupā (2,0 gadi salīdzinājumā ar 1,6 gadiem). Lielākam pacientu skaitam *ChondroCelect* terapijas grupā, salīdzinot ar pacientiem mikrolūzumu ārstēšanas procedūras grupā, bija iepriekš veikta ceļa locītavas ķirurģiska ārstēšana (88% salīdzinājumā ar 77%). *ChondroCelect* terapijas grupā 77% pacientu bija mediāls un 23% laterāls kondiļa bojājums.

Ārstētās vietas biopsijas histoloģiska izpēte pēc 12 mēnešiem uzrādīja pārākus struktūras izlabojuma rezultātus *ChondroCelect* terapijas grupā, salīdzinot ar rezultātiem mikrolūzumu ārstēšanas procedūras grupā. Klīnisko rezultātu KOOS (Ceļa ievainojumu un osteoartrīta rezultātu indekss) mērījums uzrādīja pastāvīgu uzlabojumu abās grupās. Aprēķinātais ieguvums bija lielāks *ChondroCelect* grupā, bet rezultāti neuzrādīja statistisku ticamību. Šajā laikā *ChondroCelect* terapijas grupā tika izmeklēti 41 pacients un mikrolūzumu ārstēšanas procedūras grupā tika izmeklēti 49 pacienti. *ChondroCelect* terapija bija visiedarbīgākā pacientiem, kam simptomi bija parādījušies pēdējo 3 gadu laikā (n=27 *ChondroCelect* grupā un n=32 mikrolūzumu ārstēšanas procedūras grupā). Grupā, kur simptomi bija parādījušies agrāk, starp abām ārstniecības metožu grupām būtiska atšķirība netika novērota. 36 mēnešu laikā pēc *ChondroCelect* implantācijas atkārtota procedūra ārstētā bojājuma vietā bija nepieciešama 2 no 51 pacienta sakarā ar implanta atslāņošanos vai periosta atdalīšanos, salīdzinājumā ar 7 no 61 pacienta, kam tika veikta mikrolūzumu ārstēšanas procedūra un konstatēta nepietiekama vai neatbilstoša skrimšļa izārstēšana.

Pēc 5 gadu novērošanas perioda 37 pacienti tika izvērtēti *ChondroCelect* manipulācijas grupā un 40 pacienti mikrolūzumu manipulācijas grupā. Kopumā klīniski būtisks ieguvums no *ChondroCelect* implantācijas, kas fiksēts 36 mēnešus kopš atskaites punkta, saglabājās līdz 60 mēnešiem pēc procedūras. Tajā brīdī attiecībā uz klīnisko ieguvumu nebija novērojama neviena statistiski nozīmīga atšķirība starp *ChondroCelect* un mikrolūzumu metodi. Apakšgrupā, kurā ietilpa pacienti ar nesenu simptomu izpaušanos (< 3 gadi), klīniskais ieguvums no *ChondroCelect* salīdzinot ar mikrolūzumu metodi bija ievērojami lielāks, apstiprinot rezultātus, kas iegūti 36 mēnešus pēc procedūras. Pacientiem, kuru gadījumā kopš simptomu izpaušanās pagājis ilgāks laiks, abas procedūru metodes uzrādīja vienlīdzīgu rezultātu. Septiņiem pacientiem, kuriem veikta *ChondroCelect* procedūra, bija nepieciešama atkārtota iejaukšanās, salīdzinot ar 10 pacientiem mikrolūzumu procedūras grupā. Procedūras nesekmīgums *ChondroCelect* grupā bija galvenokārt saistīts ar transplantāta atslāņošanos.

Pacientiem, kuriem bojājumu lielums pārsniedz 5 cm², ir veikta ārstēšana tikai līdzcietīgas zāļu lietošanas programmas ietvaros. Drošības dati, kas iegūti no šādiem pacientiem, neliecina par būtisku drošības risku. Papildus klīniskos datus par pacientiem ar lielāka izmēra bojājumiem paredzēts apkopot vēlāk.

Līdzcietīgas zāļu lietošanas ietvaros *ChondroCelect* ir lietots sešpadsmit pacientu ārstēšanai, kas jaunāki par 18 gadiem. Šiem pacientiem netika konstatēti īpaši drošības apdraudējumi. Ja, pamatojoties uz atbildīgā ķirurga veikto ieguvuma/ riska novērtējumu, tiek plānota pacientu ārstēšana, kas jaunāki par 18 gadiem, īpaša uzmanība jāpievērš, lai pārliccinātos par pilnīgu augšanas zonas slēgšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Šīs zāles tiek implantētas lokāli.

Ņemot vērā *ChondroCelect* raksturu un paredzēto klīnisko pielietojumu, standarta pētījumi par farmakokinētiskajām īpašībām, uzsūkšanos, izkļiedi, metabolismu un elimināciju nav piemērojami.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati, kas balstīti uz izaudzēto skrimšļa šūnu implantāciju kazām un pelēm, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar kazām lielākajai daļai dzīvnieku novēroja vāji izteiktas sinovīta pazīmes, kas parādījās arī kontrolē 10 nedēļas pēc ķirurģiskās operācijas. Ar laiku iekaisums izzuda, un rādītāji atgriezās sākotnējā līmenī. Tikai dažiem dzīvniekiem saglabājās ļoti vāji izteiktas un lokālas sinovīta pazīmes. Kaut gan tiek uzskatīts, ka šīs reakcijas ir saistītas galvenokārt ar ķirurģisko iejaukšanos, nav iespējams pilnībā izslēgt izaudzēto hondrocītu potenciālu ietekmi.

Pētījumā ar aītām lielākai daļai dzīvnieku tika konstatēta implantēto šūnu penetrācija subhondrālajā kaulā; divos no šiem gadījumiem tika konstatēta pilnīga penetrācija kaula smadzenēs. Šis atklājums varētu būt saistīts ar nespēju nodrošināt progresējošus bezslodzes apstākļus pēc ķirurģiskas procedūras šīm konkrētajām dzīvnieku grupām, un līdz ar to šo situāciju nevar pilnīgi ekstrapolēt attiecībā uz cilvēku.

ACI procedūras tehniskais variants ir šūnu iesēšanas metode, kurā šūnas iesēj kolagēna membrānā pirms implantācijas. Preklīniskais ortotopiskā kazas šūnu modeļa (orthotopic goat model) pētījums parādīja, ka šī metode nodrošina rezultātus, kas salīdzināmi ar Britberga metodi (Brittberg technique), pie nosacījuma, ka tiek nodrošināta laba fiksācija, ieliekot šuves uz kolagēna membrānas malām. Šuvju vietā izmantojot uz bojātās pamatnes fibrīna līmi, lai nostiprinātu implantu, tika panākts visumā vājš rezultāts, kas liek secināt, ka nepieciešams tiešs implantēto šūnu kontakts ar bojāto pamatni.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Barotne *Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)* (kuras sastāvā ir aminoskābes, vitamīni, sāļi un ogļhidrāti).

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

48 stundas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā no 15°C līdz 25°C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Zāļu flakoni ir jāuzglabā ārējā iepakojuma traukā ar aizskrūvējamu plastikāta vāku, lai aizsargātu no gaismas un bakteriāla/ sēnīšu piesārņojuma.

Neapstarot.

6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

ChondroCelect tiek piegādāts kā individuāla ārstniecības deva (stobriņš), kas atrodas vienā līdz trijos I klases stikla flakonos ar tilpumu 1 ml. Katrā flakonā ir 0,4 ml autologu cilvēka skrimšļa šūnu suspensija, un flakons ir noslēgts ar hlorbutila aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Flakoni ir ievietoti sterilā stobriņā ar plastikāta uzskrūvējamu vāciņu.
Stobriņš ir ievietots traukā ar plastikāta uzskrūvējamu vāciņu, kur atrodas arī ķirurģiskie materiāli (viens sterila 1 ml šļirce, viens 18G intravenozais katetrs un divas Vicryl 6,0 šuves) un temperatūras monitors.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ChondroCelect ir paredzēts tikai autologai lietošanai. Pirms implantācijas salīdzināt pacienta vārdu ar pacienta/ donora identifikāciju nosūtīšanas dokumentos un uz zāļu flakona.

Pirms lietošanas *ChondroCelect* nepieciešams atkārtoti resuspendēt, viegli uzsitot pa flakonu, lai šūnas atgriežas suspensijas stāvoklī.

ChondroCelect nedrīkst sterilizēt. Ja *ChondroCelect* flakons ir bojāts vai pastāv šaubas par tā sterilitāti, zāles lietot nedrīkst un tās jānosūta atpakaļ uzņēmumam *TiGenix*.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TiGenix NV
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN
Beļģija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/563/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009.gada 05.oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.gada 22 augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UNRAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai šīs zāles ir pieejamas tikai tādās veselības aprūpes iestādēs, kas darbojas saskaņā ar riskvadības plānā minētajiem kritērijiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Farmakovigilances sistēma**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances darbības, kas aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos RPP

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms šo zāļu izplatīšanas noteiktā veselības aprūpes iestādē Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai visi ķirurgi un citi veselības aprūpes speciālisti, kas saskaras ar *ChondroCelect* vai to sastāvdaļām vai tās ievada, kā arī tie cilvēki, kas uzrauga ar *ChondroCelect* ārstētus pacientus veselības aprūpes iestādē, ir atbilstoši apmācīti riskvadības plānā aprakstītajai izglītības programmai.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētā izglītības programmā ietilpst:

- mācību materiāls ķirurģiem;
- mācību materiāls citiem veselības aprūpes speciālistiem;
- apzinātas piekrišanas veidlapa, ko pacienti paraksta pirms *ChondroCelect* terapijas sākuma.

Mācību materiālā ķirurģiem jābūt iekļautām šādām pamatzinām un daļām:

- zāļu apraksts
- biopsijas datu vākšanas procedūra;
- ķirurģisko punktu pārbaudes veidlapa, ko aizpilda operāciju zālē tūlīt pirms pirmā iegriezuma, apstiprinot pareizo pacientu, pareizās zāles, pareizo implantācijas pusi un bioloģiskās membrānas tipu, kā arī procedūras laikā lietojamo fibrīna līmi;
- ceļa locītavas artrotomijas implantācijas procedūra;
- pēcaprūpes protokols.

Mācību materiālā citiem veselības aprūpes speciālistiem jābūt iekļautām šādām pamatzinām un daļām:

- zāļu apraksts
- vajadzība pārbaudīt donorus, izmantojot pacientu anketu veidlapas un laboratorijas testus, kuros noteikta iespējamā C hepatīta, B hepatīta, HIV un sifilisa klātbūtne;
- biopsijas datu apstrāde;
- saskare ar *ChondroCelect* un tā sagatavošana implantācijai;
- pacientu pēcaprūpes grafiks;
- ieteiktā fizioterapija.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Balts trauks ar aizskrūvējamu vāciņu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ChondroCelect 10 000 šūnas/mikrolitrā implantējamā suspensija.

Raksturotas dzīvotspējīgas *ex vivo* audzētas autologās skrimšļa šūnas, kas ekspresē noteiktus marķierproteīnus.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 4 miljoni autologas cilvēka skrimšļa šūnas 0,4 ml šūnu suspensijā, kas atbilst koncentrācijai 10 000 šūnas/mikrolitrā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Barotne *Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)*.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Implantējamā suspensija.

1 stobriņš ar 1, 2 vai 3 flakoniem (x 0,4 ml)

Flakoni tiek piegādāti kopā ar ķirurģijas materiāliem (viena sterila 1 ml šļirce, viens 18G IV katetrs un divas *Vicryl* 6,0 šuves)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Implantācijai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {DD mēnesis GGGG} plkst. {stundas} pēc Centrāleiropas laika (CET)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no 15°C līdz 25°C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Zāļu flakoni ir jāuzglabā stobriņos ārējā iepakojuma traukā ar aizskrūvējamu plastikāta vāku, lai aizsargātu no gaismas un bakteriāla/ sēnīšu piesārņojuma.

Nepakļaut radioaktīvā starojuma iedarbībai (rentgena stariem).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

Tālr.: +32-(0)16 39 60 60

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

info@tigenix.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/09/563/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {sērijas numurs }

Pacienta numurs (Pac. Nr.) {pacienta numurs }

Pacienta iniciāļi (Pac. iniciāļi) {pacienta iniciāļi }

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

Stobriņš

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ChondroCelect 10 000 šūnas/mikrolitrā implantējamā suspensija.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {DD mēnesis GGGG} plkst. {stundas} pēc Centrāleiropas laika (CEL)

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {sērijas numurs }
Pac. Nr. {pacienta numurs}
Pac. iniciāļi {pacienta iniciāļi }

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1, 2 vai 3 flakoni x 0,4 ml

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ChondroCelect

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {DD mēnesis GGGG} plkst. {stundas} pēc Centrāleiropas laika (CEL).

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {sērijas numurs }
Pac. Nr. {pacienta numurs}
Pac. iniciāļi {pacienta iniciāļi }

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ChondroCelect 10 000 šūnas/mikrolitrā implantējamā suspensija

Raksturotas dzīvotspējīgas ex vivo audzētas autologās skrimšļa šūnas, kas ekspresē noteiktus marķierproteīnus.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet savam ārstam, ķirurgam vai fizioterapeitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, ķirurgu vai fizioterapeitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ChondroCelect un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ChondroCelect lietošanas
3. Kā lietot ChondroCelect
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ChondroCelect
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ChondroCelect un kādam nolūkam tās lieto

ChondroCelect sastāv no autologām izaudzētām skrimšļa šūnām. Šīs zāles tiek izgatavotas no neliela skrimšļa šūnu parauga (biopsijas), kas paņemts no Jūsu ceļa locītavas.

- **Autologs** nozīmē, ka ChondroCelect sagatavošanai tiek izmantotas Jūsu šūnas.
- **Skrimsliis** ir tādi audi, kas atrodas ikvienā locītavā. Tas aizsargā kaulu galus un nodrošina locītavu funkciju.

ChondroCelect lieto, lai ārstētu atsevišķus simptomātiskus skrimšļa bojājumus ceļa locītavas femorālajā kondilā pieaugušiem pacientiem. Šādu bojājumu var izraisīt akūta trauma, piemēram, kritiens. To var izraisīt arī ilgstoša traumatiska ietekme lieka svara dēļ vai ilgstoša nepareiza slodze uz ceļa locītavu ceļa deformācijas rezultātā.

- **Femorālais kondils** ir augšstilba kaula gals, kas veido daļu no Jūsu ceļa.

2. Kas Jums jāzina pirms ChondroCelect lietošanas

Nelietojiet ChondroCelect šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu šo zāļu sastāvdaļu (6. sadaļā minēto) vai vērša serumu.
- ja slimojat ar progresējošu ceļa locītavas osteoartrītu (deģeneratīva locītavu slimība).
- ja Jums ir ceļa locītavas augšanas plātnīte, kas nav pilnībā noslēgusies.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ChondroCelect lietošanas konsultējieties ar ārstu, ķirurgam vai fizioterapeitam.

- Ja patreiz Jums ir akūta kaulu vai locītavu infekcija vai esat tādu pārslimojis nesen, Jums šī terapija pagaidām jāatliek, kamēr tiek apstiprināta pilnīga izveseļošanās.
- ChondroCelect lietošanu parasti neiesaka, ja Jums ir liekais svars (t.i. ķermeņa masas indekss pārsniedz 30), jo tas var negatīvi ietekmēt ārstēšanas rezultātu. Jūsu ķirurgs sniegs Jums plašāku informāciju.

- ChondroCelect neiesaka lietot skrimšļu bojājumu ārstēšanai citur, izņemot femorālo kondili.
- ChondroCelect tiek implantēts citādi veselā ceļa locītavā. Tas nozīmē, ka citas ar ceļa locītavu saistītas problēmas, piemēram, ceļa saišu vai meniska bojājumi, ir jānovērš pirms *ChondroCelect* implantācijas vai tās laikā.
- Fiziskās aktivitātes Jums ir jāatsāk saskaņā ar fizioterapeita ieteikto rehabilitācijas plānu. Pārakra un pārmērīga aktivitāte var kaitēt implantam un samazināt ChondroCelect terapijas klīnisko ieguvumu.

Citi gadījumi, kad ChondroCelect nav iespējams piegādāt

Pat tādā gadījumā, ja ķirurgs jau ir paņēmis skrimšļa šūnu paraugu (biopsiju), kas nepieciešams zāļu sagatavošanai, pastāv iespēja, ka Jūsu gadījumā ChondroCelect terapija nebūs piemērota. Tas notiek tādos gadījumos, ja biopsijas materiāls ir pārāk zemas kvalitātes ChondroCelect sagatavošanai, vai arī atsevišķos gadījumos šūnas laboratorijas apstākļos nav iespējas izaudzēt vai šūnas pēc pavairošanas neatbilst visām kvalitātes prasībām. Par to tiks informēts Jūsu ķirurgs, un viņam tādā gadījumā būs jāizvēlas alternatīvs Jums piemērots terapijas veids.

Bērni un pusaudži

ChondroCelect neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un ChondroCelect

Pastāstiet ārstam vai fizioterapeitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

ChondroCelect droša lietošana kopā ar citām zālēm nav pētīta.

Jautājiet savam ārstam papildus informāciju par to, kādas pretsāpju zāles varat droši lietot.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pierādīta ChondroCelect lietošanas drošība grūtniecības un zīdīšanas perioda laikā.

ChondroCelect neiesaka lietot grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Informējiet savu ārstu, ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ķirurģiskā procedūra būtiski ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Rehabilitācijas periodā laikā var tikt noteikti ierobežojumi transportlīdzekļu vadīšanai un mehānismu apkalpošanai, un šī perioda laikā ir strikti jāievēro ārsta, ķirurga vai fizioterapeita norādījumi.

3. Kā lietot ChondroCelect

ChondroCelect var nozīmēt un implantēt tikai ķirurgs ortopēds stacionāra apstākļos.

ChondroCelect terapija ir divu posmu procedūra.

1. apmeklējums: skrimšļa bojājuma novērtēšana un biopsija

Pirmā apmeklējuma laikā ķirurgs novērtēs skrimšļa bojājumu, veicot izmeklējuma operāciju (artroskopiju). Artroskopija tiek veikta, izdarot ļoti nelielus iegriezumus ādā, izmantojot tievu teleskopu (artroskopu), lai varētu apskatīt ceļa locītavu no iekšpuses. Ja ķirurgs nolēm, ka Jums būtu piemērota ārstēšana ar ChondroCelect, viņš paņems nelielu skrimšļa šūnu paraugu (biopsiju) no Jūsu ceļa. Šo skrimšļa paraugu izmantos ChondroCelect sagatavošanai.

Lai atlasītu un izaudzētu šūnas ChondroCelect sagatavošanai, būs nepieciešamas vismaz četras nedēļas.

2. apmeklējums: ChondroCelect implantācija

Ķirurģiskas iejaukšanās ar ceļa locītavas atvēršanu laikā skrimšļa bojājuma vietā tiek implantētas skrimšļa šūnas. To sauc par „autologo hondrocītu implantāciju” (ACI). Šīs procedūras mērķis ir novērst bojājumu, ilgākā laika posmā izveidojot veselīgu un funkcionālu skrimslī. Lai šūnas noturētu tām paredzētajā vietā, bojājuma vietu pārklāj ar bioloģisko membrānu.

Rehabilitācija

Pēc operācijas Jums aptuveni vienu gadu būs jāizpilda rehabilitācijas programma, lai dotu iespēju ceļa locītavai labi sadzīt. Jūsu ārsts vai fizioterapeits sniegs Jums vairāk informācijas par Jūsu rehabilitācijas programmu.

Ir ļoti svarīgi rūpīgi ievērot sava ārsta un/ vai fizioterapeita ieteikumus. Ja Jūs neizpildāt savu rehabilitācijas programmu, palielinās terapijas neveiksmes risks.

Jums ir jāievēro piesardzība, saliecot un noslogojot ārstēto ceļa locītavu. Rehabilitācijas perioda laikā slodze palielināsies pakāpeniski atkarībā no Jūsu ķermeņa svara un skrimšļa bojājuma lieluma. Lai nodrošinātu ceļa locītavas aizsardzību, Jums būs jāvalkā īpašs stiprinājums.

Ja Jums ir vēl papildus jautājumi par terapiju, izmantojot ChondroCelect, jautājiel savam ārstam vai fizioterapeitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa ar ChondroCelect implantāciju saistīto blakusparādību ir tādas, kas saistāmas ar ķirurģisko iejaukšanos ar ceļa locītavas atvēršanu. Visumā šīs blakusparādības ir vāji izteiktas un izzūd dažu nedēļu laikā pēc procedūras.

Jūs varēsiet atpazīt lielāko daļu ar locītavu saistīto blakusparādību, ja Jums parādīsies tādi simptomi kā sāpes, krakšķēšana, berzes sajūta, locītavas bloķēšanās, pietūkums, grūtības saliekt locītavu un ceļa stīvums. Ja ievērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties informējiel savu ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (ietekmē vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem) ietver: locītavu sāpes (artralģija), pārmērīgu skrimšļa šūnu augšanu (skrimšļa hipertrofija), krakšķošu vai klikšķošu sajūtu ceļa locītavā kustību laikā (locītavu krepitācija) un locītavu pietūkumu.

Biežas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 no katriem 100 lietotājiem) ietver: ceļa kustīguma ierobežojumus (artrofībroze, samazināta locītavu kustību amplitūda, pazemināta mobilitāte), pārmērīgu locītavas šķidruma uzkrāšanos locītavā (locītavas efūzija), locītavu bloķēšanos, locītavu iekaisumu (artrīts, bursīts, sinovīts), šķidruma uzkrāšanos ceļa locītavas blodiņā (kaulu cista, sinoviālā cista), kaulu pietūkumu, skrimšļa bojājumus (hondropātija), labdabīgu kaulu izaugumu veidošanos (eksostoze), asins uzkrāšanos locītavā (hemartroze), locītavu nestabilitāti, locītavu stīvumu, locītavu „peles”, muskuļu vājumu (muskuļu atrofija, Trendelenburga simptoms), deģeneratīvus locītavu bojājumus (osteoartrīts), cīpslu bojājumus, cīpslu iekaisumus (tendonīts), apgrūtinātu brūces dzīšanu, neveiksmīgu terapiju, gaitas traucējumus, implanta vietas pārmērīgu jutību, perifēro tūsiku, drudzi, pēcoperācijas brūces komplikācijas (reakcija brūces vietā), brūces infekciju (ieskaitot rozi), apsārtumu, rētas pāraugšanu, niezi, rētas sāpes, brūces atvēršanos, sekrēciju no brūces, implanta vai membrānas atdalīšanos (implanta komplikācijas, implanta atslāņošanās), ievainojumus (skrimšļa ievainojums, locītavas ievainojums), asins trombu veidošanos kāju dziļajās vēnās (dziļo vēnu tromboze), liela izmēra zilumu veidošanos (hematomas), virspusējo vēnu iekaisumu (flebīts), sliktu dūšu, sāpes un nervu sistēmas traucējumus (sāpes ekstremitātē, perifērā neiropātija, kompleks regionāls sāpju sindroms, autonomā neiropātija), ģiboni, elpošanas apstāšanās, artroskopiju.

Retākas blakusparādības (ietekmē 1 līdz 10 no katriem 1 000 lietotājiem) ietver: nemieru, paaugstinātu ādas un redzes jutību, migrēnu, mini insultus (tranzitora išēmiska lēkme), tauku

iekļūšanu asinsrites sistēmā (tauku embolija), vēnu nosprostojumu un iekaisumu (tromboflebīts), plaušu artērijas nosprostošanos (plaušu embolija), niezi rētas vietā, sāpes ceļa priekšējā daļā (hondromalācija), ceļa locītavas audu bojājumus (gonartroze, atrofija), diskomforta sajūtu, hronisku iekaisumu (granulomatozie bojājumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai fizioterapeitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ChondroCelect

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz trauka un flakona pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt temperatūrā no 15°C līdz 25°C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Zāļu flakoni ir jāuzglabā stobriņā traukā ar aizskrūvējamu plastikāta vāku, lai aizsargātu no gaismas un bakteriāla/ sēnīšu piesārņojuma.

Neapstarot.

Tā kā šīs zāles tiks izmantotas Jūsu ceļa locītavas ķirurģiskās procedūras laikā, slimnīcas personāls ir atbildīgs par pareizu zāļu uzglabāšanu gan pirms to lietošanas, gan lietošanas laikā, kā arī par pareizu iznīcināšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ChondroCelect satur

- ChondroCelect aktīvo vielu veido dzīvotspējīgu autologu cilvēka skrimšļa šūnu ārstniecības procedūras deva flakonos, kuros ir 4 miljoni šūnu 0,4 ml, kas atbilst koncentrācijai 10000 šūnas/mikrolitrā.
- Citas sastāvdaļas ir sterila barotne *Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)*, kas ir šķidrums, kura sastāvā ir aminoskābes, vitamīni, sāļi un ogļhidrāti, lai saglabātu šūnas flakonā.

ChondroCelect ārējais izskats un iepakojums

ChondroCelect ir šūnu suspensija (šķidrums) implantācijai. Dzīvās šūnas tiek saglabātas nelielā sterilā flakonā. Zāles ir iepakotas vairākos iepakojuma materiāla slāņos, kas garantē sterilitāti un stabilus temperatūras apstākļus 48 stundu garumā, ja zāles uzglabā istabas temperatūrā.

Katrā pakā ir individuālas terapijas deva, kas sastāv no 1 līdz 3 flakoniem atkarībā no nepieciešamā šūnu daudzuma konkrētā lieluma bojājuma ārstēšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Beļģija

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Ražotājs:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

IV pielikums

Pamatojums vienai papildu pārreģistrācijai

Zāles vairs nav reģistrētas

Pamatojums vienai papildu pārreģistrācijai

Ņemot vērā datus, kas kļuvuši zināmi kopš sākotnējās Reģistrācijas apliecības piešķiršanas, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) uzskata, ka ChondroCelect ieguvuma un risku attiecība saglabājas labvēlīga, bet jāņem vērā fakts, ka cieši jāuzrauga to drošības profils tālāk norādīto iemeslu dēļ:

Līdz šim to lietojuši tikai 907 pacienti, ieskaitot pacientus, kas ārstēti ar ChondroCelect klīniskajos pētījumos, ko veica, lai pamatotu ChondroCelect reģistrācijas atļauju. Pēc reģistrācijas pieredze attiecībā uz pacientu skaitu, t.i., 444 pacientiem, un pārbaudes ilgumu joprojām ir visai ierobežota un tādēļ negarantē pārreģistrācijas piešķiršanu ar neierobežotu spēkā esamību.

CHMP nolēma, ka reģistrācijas apliecības turētājam (*Market Authorisation Holder, MAH*) jāturpina iesniegt 1 gada periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PADZ).

Tādēļ, pamatojoties uz ChondroCelect drošības profilu, kam nepieciešams 1 gada PADZ, CHMP secināja, ka MAH jāiesniedz viens papildu pārreģistrācijas pieteikums 5 gadu laikā.

Zāles vairs nav reģistrētas