

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ChondroCelect 10 000 buniek/mikroliter implantačnej suspenzie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Charakterizované živé autológne bunky chrupavky, expandované *ex vivo*, exprimujúce špecifické markerové proteíny.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá injekčná liekovka s liekom obsahuje 4 milióny autológnych ľudských buniek chrupavky v 0,4 ml bunkovej suspenzie, čo zodpovedá koncentrácii 10 000 buniek/mikroliter.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Implantačná suspenzia

Bunky sa pred resuspendovaním umiestnia do spodnej časti nádoby, pričom vytvoria takmer bielu vrstvu, a pomocná látka je číra bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Náprava symptomatických porúch chrupavky femorálneho kondylu kolena u dospelých (III. alebo IV. stupeň podľa Medzinárodnej spoločnosti pre nápravu chrupavky [ICRS]). Môžu byť prítomné súčasné asymptomatické lézie chrupavky (I. alebo II. stupeň podľa ICRS). Účinnosť sa preukázala v randomizovanom kontrolovanom skúšaní, v ktorom sa hodnotila účinnosť ChondroCelectu u pacientov s léziami vo veľkosti 1 až 5 cm².

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ChondroCelect smie podávať len dostatočne kvalifikovaný chirurg a jeho použitie je obmedzené na prostredie nemocnice. ChondroCelect je určený výlučne na autológne použitie a má sa podávať spolu s debridementom (príprava narušeného lôžka), fyzickým uzavretím lézie (aplikácia biologickej membrány, prednostne kolagénovej membrány) a rehabilitáciou.

Dávkovanie

Množstvo buniek, ktoré sa majú podať, závisí od veľkosti poškodenia chrupavky (povrch v cm²). Každý liek obsahuje individuálnu liečebnú dávku s dostatočným počtom buniek na liečbu lézie, ktorej veľkosť bola vopred určená na základe biopsie. Odporúčaná dávka ChondroCelectu je 0,8 až 1 milión buniek/cm², čo zodpovedá 80 až 100 mikrolitrom lieku/cm² poškodenej plochy.

Staršia populácia

Použitie lieku ChondroCelect nebolo preskúmané v tejto vekovej skupine.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov) nebola stanovená. ChondroCelect sa preto neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podania Na implantáciu.

ChondroCelect je určený výlučne na použitie pri autológnej obnove chrupavky a podáva sa pacientom pri implantácii autológnych chondrocytov (ACI).

Implantácia ChondroCelectu sa vykonáva počas artrotómie v sterilných podmienkach a vyžaduje prípravu narušeného lôžka a uzavretie (biologickou membránou) na zaistenie implantátu. Pred upevnením membrány a implantáciou buniek sa musí dosiahnuť úplná hemostáza kĺbu. V priebehu postupu implantácie autológnych chondrocytov (ACI) je dôležité zabezpečiť, aby sa získal dobrý, priamy kontakt implantovaných buniek s narušeným lôžkom, keďže tento kontakt má zásadný význam pre optimálnu regeneráciu tkanív. V klinických štúdiách skúmajúcich ChondroCelect sa ako biologická membrána použil periosteálny lalok. Z odborných publikácií vyplýva, že ako alternatíva periostu sa pri implantácii autológnych chondrocytov môžu použiť komerčne dostupné kolagénové membrány. ChondroCelect sa však v klinických štúdiách nehodnotil v kombinácii s kolagénovými membránami, hoci u pacientov liečených ChondroCelectom v rámci programu použitia lieku v naliehavých prípadoch sa použila komerčne dostupná kolagénová membrána. Z údajov o bezpečnosti získaných od týchto pacientov nevyplyva konkrétne bezpečnostné riziko a podľa odbornej literatúry o použití kolagénových membrán v porovnaní s periostom potvrdzujú nižší výskyt hypertrofie.

Technickým variantom postupu ACI je metóda nasadenia buniek, pomocou ktorej sa bunky nasadia do kolagénovej membrány pred implantáciou. Pri tejto technike sa vyžaduje dobrá fixácia pomocou stehov na okrajoch kolagénovej membrány, aby sa zabezpečil priamy kontakt implantovaných buniek s narušeným lôžkom. Použitie výlučne fibrínového lepidla namiesto stehov na zaistenie implantátu sa neodporúča.

Po implantácii má nasledovať vhodný rehabilitačný program trvajúci približne jeden rok podľa odporúčania lekára (pozri časť 4.4).

Podrobné technické informácie o postupoch spojených s touto implantačnou technikou sa nachádzajú v príručke pre používateľov ChondroCelectu. Informácie o príprave a manipulácii s ChondroCelectom sa nachádzajú v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1., alebo na hovädzie sérum. ChondroCelect sa nesmie používať v prípade pokročilej osteoartritídy kolena. Pacienti s femorálnou epifyzárnou rastovou platničkou, ktorá nie je úplne uzavretá.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

ChondroCelect je autológny liek a za žiadnych okolností sa nemá podávať iným pacientom. Pacienti s akútnou alebo nedávnou anamnézou infekcií kostí alebo kĺbov musia vyčkať až do preukázaného zotavenia.

Opatrenia pri používaní

K potenciálnym komplikujúcim faktorom patria súbežné problémy s kolenom, napríklad osteoartritída v počiatočnom štádiu, osteochondritis dissecans (OCD), nestabilita kolena, chrupavkové lézie na iných miestach ako je femorálny kondyl, lézie ligamentov kolena alebo menisku, vybočené alebo vbočené nesprávne postavenie (abnormálne rozloženie hmotnosti v kolene) a zápalové ochorenie kĺbov. V hlavnej štúdii skúmajúcej ChondroCelect boli pacienti s týmito komorbiditami vylúčení z liečby. Ak je to možné, súbežné problémy s kolenom sa majú napraviť pred implantáciou alebo najneskôr pri implantácii ChondroCelectu.

V hlavnej štúdii sa nezistil žiadny vplyv indexu telesnej hmotnosti (BMI) na výsledok, ale z bibliografických údajov vyplýva, že hodnota BMI vyššia ako 30 môže nežiaduco ovplyvňovať úspešnosť tohto postupu.

Rehabilitácia

Po implantácii má pacient dodržiavať vhodný rehabilitačný program a podľa odporúčania lekára obnoviť fyzickú aktivitu. Príslušné pokyny pre rehabilitáciu boli vytvorené v závislosti od miesta, veľkosti lézie a profilu pacienta. Príliš skorá a intenzívna aktivita môže narušiť štep a trvanlivosť klinického prínosu ChondroCelectu. Liečené koleno je preto potrebné chrániť podľa odporúčaní opísaných v príslušnom rehabilitačnom programe, aby sa zabránilo skorému poškodeniu, čo by mohlo viesť k zlyhaniu štepu.

Podrobné informácie o príslušnom rehabilitačnom programe sú uvedené v príručke pre používateľov ChondroCelectu.

Prípady, v ktorých sa ChondroCelect nemôže podávať

V niektorých prípadoch je možné, že zdroj chondrocytov pacienta nie je expandovateľný alebo nie sú splnené kritériá odboru v dôsledku slabej kvality biopsie, charakteristiky pacienta alebo výrobných chyby. Preto sa môže stať, že ChondroCelect nemôže byť podaný. Lekár bude o tom počas procesu informovaný čo najskôr, aby mohol pre príslušného pacienta zvoliť alternatívnu liečbu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri implantácii autológnych chondrocytov sa na uzavretie vonkajších okrajov a na zlepšenie vodotesnosti kompartmentu biologickej membrány, ktorá sa použije na zakrytie poškodeného miesta, bežne používajú fibrínové lepidlá. Použitie fibrínového lepidla vo vnútri lôžka poškodenej chrupavky sa neodporúča, pretože to môže mať za následok výrazne horší výsledok (pozri časť 5.3). Produkty s fibrínovým tmelom sa výrazne odlišujú v závislosti od ich kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia. Interakčné štúdie *in vitro* sa uskutočnili s komerčne dostupným fibrínovým lepidlom obsahujúcim aprotínin (inhibitor fibrinolýzy hovädzieho pôvodu). Tieto štúdie preukázali, že tento typ fibrínového tmelu sa môže bezpečne používať v prípade ChondroCelectu. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s iným typom fibrínových lepidiel. Súčasné použitie iného typu fibrínového lepidla so syntetickým inhibítorom fibrinolýzy (kyselina tranexamová) v hlavnom klinickom skúšaní však neodhalil žiadny signál týkajúci sa bezpečnosti.

Podľa odporúčaní zodpovedného chirurga sa majú používať lieky na zmiernenie bolesti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné sú len obmedzené klinické údaje o expozícii počas gravidity. Konvenčné reprodukčné a vývinové štúdie skúmajúce toxicitu sa nepovažujú za relevantné vzhľadom na charakter a plánované klinické použitie terapeutického lieku obsahujúceho autológne bunky. Keďže ChondroCelect sa používa na nápravu poškodenia chrupavky kolena a implantuje sa prostredníctvom implantácie autológnych chondrocytov využívajúcich operáciu otvoreného kolena, liek sa neodporúča počas gravidity.

Laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ChondroCelect počas laktácie. Vzhľadom na miestny charakter ChondroCelect sa neočakávajú nežiaduce účinky u dojčiat. Je potrebné rozhodnúť o prerušení laktácie s prihliadnutím na potenciálny prínos liečby pre matku a potenciálne riziko pre dojča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o možných účinkoch ChondroCelect na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Implantácia ChondroCelectu má v dôsledku chirurgického charakteru základného postupu výrazný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti sa počas rehabilitácie, ktorá nasleduje po liečbe ChondroCelectom, majú radiť so svojim ošetrojúcim lekárom a majú prísne dodržiavať jeho rady.

Počas rehabilitácie môže byť obmedzená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V jednej randomizovanej, kontrolovanej štúdii, zahŕňajúcej cieľovú populáciu, bolo ChondroCelectom liečených 51 pacientov. U týchto pacientov sa na zaistenie implantátu použil periosteálny lalok. Nežiaduce účinky sa objavili u 78,4 % pacientov počas 36-mesačného postoperačného nasledného obdobia.

Vzťahujúce sa na Chondrocelect:

- artralgia
- hypertrofia chrupavky
- krepitácia kĺbu
- výtok z kĺbu
- zlyhanie liečby
- delaminácia

Uvedené nežiaduce účinky sú tie, ktoré sa vyskytovali najčastejšie, pričom zlyhanie liečby a delaminácia patrili medzi najzávažnejšie.

Vzťahujúce sa na chirurgický zákrok vykonaný na kolennom kĺbe

- (postoperatívny) opuch kĺbu
- artralgia
- pyrexia
- artrofibróza
- znížený rozsah pohybu kolenného kĺbu

Väčšina hlásených nežiaducich reakcií sa očakávala, pretože súviseli s chirurgickým zákrokom na otvorenom kolene. Tieto reakcie boli zvyčajne mierne a ustúpili do niekoľkých týždňov po operácii.

Tabuľka s nežiaducimi účinkami

Sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledujúcim spôsobom: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$
Poruchy ciev		Trombóza hĺbkových žíl, hematóm, povrchová flebitída	Tuková embólia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Apnoe	Embólia pľúc
Celkové poruchy		Neúčinný terapeutický	Atrofia,

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/10 000 až < 1/1000
a reakcie v mieste podania		liek, porucha chôdze, narušené hojenie, precitlivenosť na mieste implantátu, periférny edém, pyrexia	dyskomfort, granulomatózna lézia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Komplikácia štepú, delaminácia štepú, poškodenie chrupavky, poranenie, poškodenie kĺbu, reakcia na mieste zákroku	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, hypertrofia chrupavky, praskanie v kĺbe, opuch kĺbu	Artrofibróza, znížený rozsah pohyblivosti kĺbu, efúzia kĺbu, zablokovanie kĺbu, artritída, artropatia, cysta v kosti, opuch kosti, burzitída, chondropatia, exostóza, hemartróza, nestabilita kĺbu, stuhnutosť kĺbu, uvoľnenosť kĺbu, znížená pohyblivosť, svalová atrofia, osteoartritída, synoviálna cysta, synovitída, porucha šliach, tendonitída	Chondromalácia, gonartróza
Poruchy nervového systému		Autonómna neuropatia, syndróm komplexnej regionálnej bolesti, bolesť končatiny, periférna neuropatia, synkopa, Trendelenburgov symptóm	Hyperestézia, migréna, fotofóbia, prechodný ischemický atak
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Artroskopia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Infekcia rany, eryzipel, erytém, hypertrofická jazva, pooperačná komplikácia rany,	Svrbiaca jazva

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/10 000 až < 1/1000
		pruritus, bolesť v jazve, otvorenie rany, mokvanie rany	
Psychické poruchy			Úzkosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea	

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Artrofibróza

Pokiaľ ide o pacientov zapojených do programu použitia lieku v naliehavých prípadoch, v podskupine pacientov s paralelnou léziou sa pozoroval vyšší výskyt artrofibrózy (8,2 %) a znížený rozsah pohyblivosti kĺbu (13,1 %) v porovnaní s pacientmi s neparalelnými léziami (0,6 %, respektíve 2,6 %)

Hypertrofia chrupavky

U väčšiny z 370 pacientov zapojených do programu použitia lieku v naliehavých prípadoch sa na uzavretie poškodeného miesta namiesto periosteálneho laloka použila kolagénová membrána. Podľa súčasnej literatúry sa výskyt hypertrofie chrupavky môže znížiť pomocou kolagénovej membrány na pokrytie miesta lézie namiesto použitia periosteálneho laloka (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Keď sa po aplikácii ChondroCelectu na uzavretie miesta lézie použila kolagénová membrána, hlásený výskyt hypertrofie chrupavky bol 1,8 % v porovnaní s 25 % v randomizovanom kontrolovanom skúšaní.

Synovitída a zranenia subchondrálnej kosti boli hlásené na zvieracích modeloch a existujú možné riziká pri použití ChondroCelect.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ďalšie lieky na liečbu porúch svalovo-kostrového systému, ATC kód: M09AX02

Konvenčné farmakodynamické štúdie skúmajúce ChondroCelect sa neuskutočnili.

Klinická účinnosť

Účinnosť ChondroCelectu sa skúmala v III. fáze multicentrického randomizovaného kontrolovaného skúšania (TIG/ACT/01/2000) a prvé dva roky jeho 4-ročnej predĺženej fázy (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect sa porovnával s postupom mikrofraktúry pri náprave symptomatických lézií jednotlivých chrupaviek femorálnych kondylov kolena. ChondroCelectom bolo liečených 51

pacientov, 61 pacientov bolo liečených mikrofraktúrou. Kritériá spôsobilosti splnili pacienti vo veku od 18 do 50 rokov, ktorí mali jednu symptomatickú léziu chrupavky femorálnych kondylov o veľkosti 1 až 5 cm². Pacienti mohli byť predtým liečení alebo mohli v minulosti podstúpiť artroskopický alebo iný chirurgický zákrok. Vylúčení boli pacienti s patelofemorálnou léziou chrupavky, s osteochondritis dissecans, s hĺbkou lézie > 0,5 cm, s predchádzajúcou transplantáciou menisku, s predchádzajúcou mozaikoplastikou a s predchádzajúcou mikrofraktúrou v priebehu posledných 12 mesiacov. Pacienti museli súhlasiť s aktívnou účasťou na prísnom rehabilitačnom protokole a programe sledovania.

Priemerný čas od vzniku poškodenia kolena bol trochu dlhší v skupine liečenej ChondroCelectom ako v skupine liečenej mikrofraktúrou (2 roky v porovnaní s 1,6 roka). Predchádzajúcu operáciu kolena podstúpilo viac pacientov v skupine liečenej ChondroCelectom v porovnaní s pacientmi v skupine liečenej mikrofraktúrou (88 % v porovnaní so 77 %). V skupine liečenej ChondroCelectom malo 77 % pacientov mediálnu poruchu kondylu a 23 % pacientov malo laterálnu poruchu kondylu.

Histologické vyšetrenie nápravnej biopsie po 12 mesiacoch preukázalo lepšiu štrukturálnu nápravu v skupine liečenej ChondroCelectom v porovnaní so skupinou liečenou mikrofraktúrou. Nepretržité zlepšovanie miery klinického výsledku KOOS (skóre výsledku poškodenia kolena a osteoartritídy) sa dosahovalo v období až do 36 mesiacov v oboch liečebných skupinách. Odhadovaný prínos bol väčší v skupine liečenej ChondroCelectom, ale výsledky nedosiahli takú úroveň, ktorá by mala výpovednú hodnotu z hľadiska štatistiky. V tomto časovom bode bolo hodnotených 41 pacientov v skupine liečenej ChondroCelectom a 49 pacientov bolo hodnotených v skupine liečenej mikrofraktúrou. Najväčší prínos ChondroCelectu sa preukázal u pacientov, ktorí mali symptómy menej ako 3 roky (n=27 v skupine liečenej ChondroCelectom a n=32 v skupine liečenej mikrofraktúrou). U skupiny pacientov, ktorí mali symptómy dlhšie, sa nepozorovali výrazné rozdiely medzi týmito 2 skupinami. Opakovaný zásah na liečenej lézii v dôsledku delaminácie štepu alebo uvoľnenia periostu sa uskutočnil u 2 z 51 pacientov do 36 mesiacov po implantácii ChondroCelectu v porovnaní so 7 zo 61 pacientov liečených mikrofraktúrou, v prípade ktorých sa chrupavka napravila väčšinou nedostatočne alebo neprimerane.

Po 5-ročnom období sledovania bolo 37 pacientov hodnotených v skupine liečenej ChondroCelectom a 40 pacientov v skupine liečenej mikrofraktúrou. Celkový klinicky relevantný prínos implantácie ChondroCelectu vykazovaný oproti východiskovým hodnotám po 36 mesiacoch bol udržiavaný až do 60 mesiacov po ukončení liečby. V uvedenom čase nebol spozorovaný žiadny štatisticky významný rozdiel v klinickom prínose medzi ChondroCelectom a mikrofraktúrou. V podskupine pacientov s nedávnym nástupom symptómov (< 3 roky) bol klinický prínos ChondroCelectu oproti mikrofraktúre výrazne väčší, čo potvrdzujú výsledky v čase 36 mesiacov po ukončení liečby. U pacientov, ktorí mali symptómy dlhšie, obe liečby účinkovali rovnako. Opakovaný zásah bol potrebný u siedmich pacientov liečených ChondroCelectom v porovnaní s 10 pacientmi v skupine liečenej mikrofraktúrou. Zlyhanie liečby v skupine liečenej ChondroCelectom spravidla súviselo s delamináciou štepu.

Pacienti s léziami väčšími ako 5 cm² boli liečení len v rámci programu použitia lieku v naliehavých prípadoch. Z údajov o bezpečnosti získaných od týchto pacientov nevyplýva konkrétne riziko týkajúce sa bezpečnosti. Predpokladá sa, že ďalšie klinické údaje od pacientov s väčšími léziami sa získajú v budúcnosti.

V rámci programu použitia ChondroCelectu v naliehavých prípadoch bolo liečených šesť pacientov mladších ako 18 rokov. U týchto pacientov sa nezistil žiadny konkrétny signál týkajúci sa bezpečnosti. Ak zodpovedný chirurg na základe zhodnotenia prínosu a rizika zváži liečbu pacientov mladších ako 18 rokov, mimoriadnu pozornosť musí venovať tomu, aby mali úplne uzavretú rastovú platničku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liek sa implantuje lokálne.

Charakter a určené klinické použitie ChondroCelectu sú také, že konvenčné štúdie o farmakokinetike, absorpcii, distribúcii, metabolizme a eliminácii nie sú aplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje založené na implantácii expandovaných buniek chrupavky v prípade kôz a myši neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách skúmajúcich kozy sa 10 týždňov po operácii pozorovali mierne príznaky synovitídy v prípade väčšiny zvierat vrátane kontrolných zvierat. Zápal časom ustúpil a parametre sa vrátili k východiskovým hladinám, pričom lokálne príznaky synovitídy ostali v prípade niekoľkých zvierat veľmi mierne. Hoci sa predpokladá, že tieto reakcie väčšinou súvisia s operáciou, nedá sa úplne vylúčiť potenciálny vplyv expandovaných chondrocytov.

V jednej štúdii skúmajúcej ovce sa v prípade väčšiny zvierat preukázala penetrácia transplantovaných buniek do subchondrálnej kosti; v dvoch z týchto prípadov sa pozorovala úplná penetrácia základnej kostnej drene. Toto zistenie by mohlo súvisieť s neschopnosťou progresívneho zaťaženia v podmienkach bez záťaže po operácii v prípade týchto modelov, a preto sa nemôže úplne odvodiť napríklad na situáciu človeka.

Technickým variantom postupu ACI je metóda nasadenia buniek, pomocou ktorej sa bunky nasadia do kolagénovej membrány pred implantáciou. Z predklinickej štúdie u ortotopického kozieho modelu vyplynulo, že táto technika poskytla také porovnateľné výsledky ako Brittbergova technika pod podmienkou, že je na okrajoch kolagénovej membrány zabezpečená dobrá fixácia pomocou stehov. Použitie fibrínového lepidla v narušenom lôžku namiesto stehov na zaistenie implantátu viedlo k celkovému zlému výsledku, čo svedčí o tom, že je potrebný priamy kontakt implantovaných buniek s narušeným lôžkom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dulbeccovo upravené médium Eagles (DMEM) (obsahujúce aminokyseliny, vitamíny, soli a sacharidy).

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

48 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote 15 °C – 25 °C.

Neuchovávať v chladničke ani v mrazničke.

Injekčnú liekovku(y) s liekom uchovávať vo Falconovej skúmavke vo vonkajšom obale s plastovým skrutkovým uzáverom na ochranu pred svetlom a kontamináciou baktériami/hubami.

Neožarujte.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

ChondroCelect sa dodáva ako jedna individuálna liečebná dávka (Falconova skúmavka) v sklenených injekčných liekovkách 1. až 3. typu s objemom 1 ml. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,4 ml suspenzie autológnych buniek ľudskej chrupavky a je uzavretá zátkou z chlórbutylu a zapečatená hliníkovou fóliou.

Injekčné liekovky sú umiestnené v sterilnej Falconovej skúmavke s plastovým skrutkovým uzáverom. Falconova skúmavka je umiestnená v nádobe s plastovým skrutkovým uzáverom spolu s chirurgickým materiálom (jedna sterilná injekčná striekačka s objemom 1 ml, jeden 18G intravenózný katéter a dva kusy stehov Vikryl 6,0) a prístrojom na sledovanie teploty.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ChondroCelect je určený výlučne na autológne použitie. Pred implantáciou porovnajte meno pacienta s identifikáciou pacienta/darcu na expedičnej dokumentácii a injekčnej liekovke obsahujúcej liek.

ChondroCelect sa pred podaním musí resuspendovať jemným potrasením injekčnej liekovky, aby bunky prešli do suspenzie.

ChondroCelect sa nemá sterilizovať. Ak je injekčná liekovka obsahujúca ChondroCelect poškodená alebo ak sa narušila jej sterilita, liek sa nesmie použiť a musí sa vrátiť spoločnosti TiGenix. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TiGenix NV
Romeinse straat 12/2
3001 LEUVEN
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/563/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5 októbra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22 august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV)
AVÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu(výrobcov) biologického liečiva(biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného(zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zabezpečí, že liek sa bude dodávať iba do zdravotníckych zariadení, ktoré vyhovujú požiadavkám opísaným v pláne riadenia rizík.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Systém dohľadu nad liekmi**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika.

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že pred dodaním lieku určitému zdravotníckemu zariadeniu budú zaškolení formou vzdelávacieho programu, opísaného v pláne riadenia rizík, všetci chirurgovia a zdravotnícki pracovníci, ktorí budú v kontakte s ChondroCelectom a jeho zložkami a ktorí ho budú podávať, ako aj pracovníci podieľajúci sa na ďalšej starostlivosti o pacientov liečených ChondroCelectom v danom zdravotníckom zariadení.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov sa skladá z týchto častí:

- Školiaci materiál pre chirurgov
- Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov
- Informovaný súhlas, ktorý pacient podpíše pred začatím liečby ChondroCelectom

Školiaci materiál pre chirurgov musí obsahovať tieto základné informácie a časti:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Postup na odber tkaniva (biopsia)
- Kontrolný chirurgický zoznam, ktorý sa má vyplniť v operačnej sále bezprostredne pred prvým rezom, v ktorom sa potvrdí správna identita pacienta, správnosť lieku, správnosť miesta implantácie a typ biologickej membrány a fibrínového lepidla použitých pri zákroku.
- Implantačný postup formou artrotómie kolenného kĺbu
- Záznam o ďalšom sledovaní

Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov musí obsahovať tieto základné informácie a časti:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Potreba vykonať skríning darcov za použitia dotazníka pacienta a laboratórnych testov na hepatitídu C, hepatitídu B, HIV a syfilis
- Ako postupovať pri odbere tkaniva (biopsia)
- Ako zaobchádzať s ChondroCelectom a ako postupovať pri jeho príprave na implantáciu
- Harmonogram ďalšieho sledovania pacientov
- Odporúčaná fyzioterapia

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**obal na tablety s bielym skrutkovým uzáverom****1. NÁZOV LIEKU**

ChondroCelect 10 000 buniek/mikroliter implantačnej suspenzie

Charakterizované živé autológne bunky chrupavky, expandované *ex vivo*, exprimujúce špecifické markerové proteíny.

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 milióny autológnych ľudských buniek chrupavky v 0,4 ml, čo zodpovedá koncentrácii 10 000 buniek/mikroliter.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Dulbeccovo upravené médium Eagles (DMEM).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Implantačná suspenzia

1 injekčná liekovka x 0,4 ml

2 injekčné liekovky x 0,4 ml

3 injekčné liekovky x 0,4 ml

Injekčné liekovky sa dodávajú spolu s chirurgickým materiálom (jedna sterilná injekčná striekačka s objemom 1 ml, jeden 18G i.v. katéter a dva kusy stehov Vikryl 6,0)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na implantáciu.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {DD mesiac RRRR}o {hodiny} SEČ

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote 15 °C – 25 °C.

Neuchovávať v chladničke alebo v mrazničke.

Falconovu skúmavku s injekčnou liekovkou(ami) s liekom uchovávať vo vonkajšom obale s plastovým skrutkovým uzáverom na ochranu pred svetlom a kontamináciou baktériami/hubami.

Nevystavujte rádioaktívnemu žiareniu (röntgenovým lúčom).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s platnými predpismi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

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

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

info@tigenix.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/563/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

č. šarže {číslo šarže}

číslo pacienta (č. pac.) {číslo pacienta}

iniciály pacienta (iniciály pac.) {iniciály pacienta}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Falconova skúmavka****1. NÁZOV LIEKU**

ChondroCelect 10 000 buniek/mikroliter implantačnej suspenzie

2. SPÔSOB PODANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {DD mesiac RRRR}o {hodiny} SEČ

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

č. šarže {číslo šarže}

č. pac. {číslo pacienta}

iniciály pac. {iniciály pacienta}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1, 2 alebo 3 injekčné liekovky x 0,4 ml

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

ChondroCelect

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {DD mesiac RRRR} o {hodiny} SEČ

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV

Lot {lot číslo}

č. pac. {číslo pacienta}

iniciály pac. {iniciály pacienta}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

ChondroCelect 10 000 buniek/mikroliter implantačnej suspenzie

Charakterizované živé autológne bunky chrupavky, expandované *ex vivo*, exprimujúce špecifické markerové proteíny

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je ChondroCelect a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete ChondroCelect
3. Ako používať ChondroCelect
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ChondroCelect
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ChondroCelect a na čo sa používa

ChondroCelect pozostáva z autológnych kultivovaných buniek chrupavky. Liek je vyrobený z malej vzorky buniek chrupavky (biopsiou) odobratých z Vášho kolena.

- **Autológny** znamená, že na výrobu ChondroCelectu sa použili Vaše vlastné bunky.
- **Chrupavka** je tkanivo, ktoré sa nachádza v každom kĺbe. Chráni konce kostí a kĺbom umožňuje hladkú funkciu.

ChondroCelect sa používa na nápravu symptomatických porúch chrupavky vo femorálnom kondyle kolena u dospelých. Porucha môže byť spôsobená akútnym úrazom, napríklad pádom. Porucha môže byť tiež spôsobená opakovanou traumou, ktorá je výsledkom nadmernej hmotnosti alebo dlhodobého nesprávneho zaťažovania kolena, čoho výsledkom je deformácia kolena.

- **Femorálny kondyl** je koniec stehnovej kosti, ktorý tvorí súčasť kolena.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete ChondroCelect

Nepoužívajte ChondroCelect

- ak ste alergický na ktorúkoľvek z zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo na hovädzie sérum,
- keď trpíte pokročilou osteoartritídou kolena (degeneratívne ochorenie kĺbov).
- ak máte v kolene rastovú platničku, ktorá nie je úplne uzavretá.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta, predtým ako začnete používať ChondroCelect.

- ak máte akútnu infekciu kostí alebo kĺbov alebo ste mali v poslednom čase, musíte vyčkať až do preukázaného zotavenia.

- Použitie ChondroCelectu sa vo všeobecnosti neodporúča, ak máte nadmernú hmotnosť (t. j. index telesnej hmotnosti vyšší ako 30), pretože by to mohlo ohroziť výsledok liečby. Váš chirurg vám poskytne viac informácií.
- ChondroCelect sa neodporúča na nápravu porúch chrupavky na iných miestach, ako je femorálny kondyl.
- ChondroCelect sa má implantovať do kolena, ktoré je inak zdravé. To znamená, že pred implantáciou ChondroCelectu alebo počas implantácie sa majú napraviť iné problémy s kolenom, napríklad lézie na ligamente kolena alebo menisku.
- Fyzickú aktivitu by ste mali obnoviť podľa rehabilitačného plánu odporúčaného fyzioterapeutom. Príliš skorá a intenzívna aktivita môže narušiť implantát a trvanie klinického prínosu ChondroCelectu.

Ďalšie prípady, v ktorých sa ChondroCelect nemôže podať

Dokonca aj keď chirurg už odobral malú vzorku buniek chrupavky (biopsia) potrebnú na vytvorenie lieku, je možné, že nebudete spôsobilý na liečbu ChondroCelectom. To je prípad, keď biopsia nie je dostatočne kvalitná na vytvorenie ChondroCelectu alebo v niektorých prípadoch sa môže stať, že bunky sa nemôžu kultivovať v laboratóriu, alebo že bunky po expandovaní nespĺňajú všetky požiadavky na kvalitu. Váš lekár bude o tom informovaný a možno bude musieť pre Vás zvoliť alternatívnu liečbu.

Deti a dospievajúci

Použitie ChondroCelectu sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a ChondroCelect

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo fyzioterapeutovi.

Bezpečné používanie ChondroCelectu s inými liekmi sa neskúmalo.

Váš lekár vám poskytne viac informácií o tom, ktorý liek proti bolesti môžete bezpečne používať.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva alebo dojčenia sa nepreukázalo bezpečné používanie ChondroCelectu.

ChondroCelect sa neodporúča tehotným a dojčiacim ženám.

Informujte svojho lekára, keď ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Chirurgický zákrok bude mať veľký vplyv na Vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov môžu byť počas obdobia rehabilitácie obmedzené a počas tohto obdobia musíte prísne dodržiavať rady svojho lekára, chirurga alebo fyzioterapeuta.

3. Ako používať ChondroCelect

ChondroCelect môže predpísať a implantovať len ortopéd – chirurg v nemocnici.

Liečba ChondroCelectom je dvojkrokový postup

1. návšteva: vyhodnotenie poruchy chrupavky a biopsia

Chirurg pri prvej návšteve počas predbežnej operácie (artroskopia) vyhodnotí poruchu chrupavky.

Artroskopia sa vykonáva prostredníctvom veľmi malých rezov v koži pomocou úzkeho teleskopu (artroskopu) na preskúmanie vnútra kolena. Ak chirurg rozhodne, že liečba ChondroCelectom je vhodná, odoberie malú vzorku buniek chrupavky (biopsia) z kolena. Táto vzorka chrupavky sa použije na vytvorenie ChondroCelectu.

Výber a kultivácia buniek na vytvorenie ChondroCelectu bude trvať najmenej štyri týždne.

2. návšteva: implantácia ChondroCelectu

Počas operácie na otvorenom kolene sa bunky chrupavky implantujú na miesto poruchy chrupavky. To sa nazýva implantácia autológnych chondrocytov (ACI). Účelom je náprava poruchy pomocou zdravej a funkčnej chrupavky.

Na udržanie buniek chrupavky na mieste sa na miesto poruchy prišije biologická membrána.

Rehabilitácia

Po operácii budete musieť približne jeden rok dodržiavať rehabilitačný program, aby sa Vaše koleno dobre zahojilo. Váš lekár alebo fyzioterapeut Vám poskytne viac informácií o Vašej rehabilitácii.

Je veľmi dôležité presne dodržiavať odporúčania Vášho lekára a/alebo fyzioterapeuta. Ak nedodržíte svoj rehabilitačný program, môže sa zvýšiť riziko zlyhania liečby.

Pri ohýbaní a zaťažovaní liečeného kolena musíte byť veľmi opatrný. Počas rehabilitácie sa bude postupne zvyšovať úroveň zaťaženia v závislosti od Vašej hmotnosti a veľkosti poškodennej chrupavky. Na ochranu kolena budete musieť používať ortézu.

Ak máte nejaké ďalšie otázky o liečbe ChondroCelectom, opýtajte sa svojho lekára alebo fyzioterapeuta.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšinu vedľajších účinkov implantácie ChondroCelectu tvoria účinky spojené s operáciou otvoreného kolena. Tieto vedľajšie účinky sú väčšinou celkom mierne a do niekoľkých týždňov po operácii ustúpia.

Väčšinu vedľajších účinkov súvisiacich s kĺbmi môžete rozpoznať, ak máte príznaky, ako je bolesť, praskanie, zablokovanie, opuch, obmedzené ohýbanie a stuhnutosť kolena. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú viac ako 1 z 10 používateľov) sú: bolesť kĺbov (artralgia), nadmerný rast buniek chrupavky (hypertrofia chrupavky), praskanie pri ohýbaní kolena (krepitácia kĺbu) a opuch kĺbu.

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100) sú: obmedzená pohyblivosť kolena (artrofibróza, znížený rozsah pohyblivosti kĺbu, znížená pohyblivosť), nadmerné množstvo kĺbovej tekutiny v kĺbe (kĺbová efúzia), zablokovanie kĺbu, zápal kĺbu (artritída, burzitída, synovitída), dutina vyplnená tekutinou v kolene (cysta v kosti, synoviálna cysta), opuch kosti, porucha chrupavky (chondropatia), benígny rast kosti (exostóza), krv v kĺbe (hemartróza), nestabilita kĺbu, stuhnutosť kĺbu, uvoľnenie kĺbu, svalová slabosť (svalová atrofia, Trendelenburgov syndróm), degeneratívna porucha kĺbov (osteoartritída), porucha šliach, zápal šľachy (tendonitída), porucha hojenia, zlyhanie liečby, porucha chôdze, precitlivosť na mieste implantátu, periférny edém, horúčka (pyrexia), pooperačná komplikácia rany (reakcia na mieste rany), infekcia rany (vrátane erysipelu), začervenanie, prerastanie jazvy, svrbenie, bolesť jazvy, uvoľnenie rany, sekrécia z rany, uvoľnenie štepu alebo membrány (komplikácia štepu, delaminácia štepu), poranenie (poškodenie chrupavky, poškodenie kĺbu), krvná zrazenina v hĺbkovej žile nohy (trombóza hĺbkových žíl), rozsiahla modrina (hematóm), zápal povrchových žíl (flebitída), nauzea, bolesť alebo porucha nervov (bolesť v končatine, periférna neuropatia, syndróm komplexnej regionálnej bolesti, autonómna neuropatia), synkopa (mdloba), apnoe (porucha dýchania), artroskopia.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000) sú: úzkosť, dermálna a vizuálna precitlivosť, migréna, malá mŕtvica (prechodný ischemický atak), tuk prenikajúci do obehového systému (tuková embólia), zablokovanie a zápal žíl (tromboflebitída), zablokovanie pľúcnej tepny (pľúcna embólia), svrbiaca jazva, bolesť v prednej časti kolena (chondromalácia), porucha kolenného tkaniva (gonartróza, atrofia), dyskomfort, chronický zápal (granulomatózna lézia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo fyzioterapeuta. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ChondroCelect

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a injekčnej liekovke po EXP.

Uchovávať pri teplote 15 °C – 25 °C.

Neuchovávať v chladničke alebo v mrazničke.

Injekčnú liekovku(y) s liekom uchovávať vo Falconovej skúmavke v nádobe s plastovým skrutkovým uzáverom na ochranu pred svetlom a kontamináciou baktériami/hubami. Neožarujte.

Keďže tento liek sa bude používať počas operácie kolena, za náležité uchovávanie lieku pred jeho použitím aj počas použitia, ako aj za náležitú likvidáciu je zodpovedný nemocničný personál.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ChondroCelect obsahuje

- ChondroCelect pozostáva z liečebnej dávky živých autológnych buniek ľudskej chrupavky v injekčných liekovkách obsahujúcich 4 milióny buniek v 0,4 ml, čo zodpovedá koncentrácii 10 000 buniek/mikroliter.
- Ďalšie zložky sú sterilné pufrované Dulbeccovo upravené médium Eagles (DMEM), kvapalina obsahujúca aminokyseliny, vitamíny a sacharidy na uchovanie buniek v injekčnej liekovke.-

Ako vyzerá ChondroCelect a obsah balenia

ChondroCelect je bunková suspenzia (kvapalina) na implantáciu. Bunky sa uchovávali živé v malej sterilnej injekčnej liekovke. Liek je zabalený do niekoľkých vrstiev baliaceho materiálu, čo zaručuje sterilitu a stabilné teplotné podmienky počas 48 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote.

Každé balenie obsahuje individuálnu liečebnú dávku pozostávajúcu z 1 až 3 injekčných liekoviek v závislosti od počtu buniek potrebných na liečbu lézie konkrétnej veľkosti.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgicko

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Výrobca:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha IV

Odôvodnenie jedného dodatočného predĺženia

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Odôvodnenie jedného dodatočného predĺženia

Na základe údajov, ktoré sa sú dostupné od vydania počiatočného vydania rozhodnutia o registrácii, výbor CHMP sa domnieva, že pomer prínosu/rizika ChondroCelectu je naďalej pozitívny, ale že jeho bezpečnostný profil sa má dôkladne monitorovať z týchto dôvodov:

Doteraz bolo vystavených iba 907 pacientov vrátane pacientov liečených ChondroCelectom v rámci klinických skúšaní vykonaných na potvrdenie hodnotenia ChondroCelectu. Skúsenosti po uvedení na trh vzhľadom na počet pacientov (t. j. 444 pacientov) a trvania ďalšieho sledovania sú ešte pomerne obmedzené a nezaručujú udelenie predĺženie s neobmedzenou platnosťou.

Výbor CHMP rozhodol, že držiteľ rozhodnutia o registrácii musí naďalej predkladať 1-ročné správy PSUR.

Preto na základe bezpečnostného profilu ChondroCelectu, ktorý vyžaduje každoročné predkladanie správ PSUR, výbor CHMP dospel k záveru, že držiteľ rozhodnutia o registrácii si musí o 5 rokov podať jednu dodatočnú žiadosť o predĺženie.