

PRILOGA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

ChondroCelect 10000 celic/mikroliter suspenzija za implantacijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Karakterizirane viabilne avtologne hrustančne celice, ekspandirane *ex vivo*, ki izražajo specifične markerske proteine.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 viala zdravila vsebuje 4 milijone avtolognih hrustančnih celic humanega izvora v 0,4 ml celične suspenzije, kar ustreza koncentraciji 10000 celic/mikroliter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za implantacijo

Pred resuspenzijo se celice nahajajo na dnu vsebnika in oblikujejo belkasto plast, pomožna snov pa je prozorna brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje posameznih simptomatskih okvar hrustanca femoralnega kondila kolena (stopnja III ali IV po Mednarodni organizaciji za zdravljenje hrustanca (International Cartilage Repair Society [ICRS])) pri odraslih. Pojavijo se lahko sočasne asimptomatske hrustančne lezije (stopnja I ali II po ICRS). Dokaz učinkovitosti temelji na randomizirani nadzorovani študiji, s katero je bila raziskana učinkovitost zdravila ChondroCelect pri bolnikih z lezijami, velikimi od 1 do 5 cm².

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ChondroCelect mora uporabljati ustrezno usposobljeni kirurg in je omejeno na bolnišnično uporabo. Zdravilo ChondroCelect je namenjeno samo za avtologno uporabo in ga je treba uporabljati v kombinaciji z debridementom (čiščenjem rane z odstranjevanjem odmrlega, poškodovanega ali okuženega tkiva), fizičnim tesnjenjem lezije (namestitvijo biološke membrane, prednostno kolagenske membrane) in rehabilitacijo.

Odmerjanje

Količina uporabljenih celic je odvisna od velikosti (površina v cm²) okvare hrustanca. Vsak proizvod vsebuje individualni odmerek za zdravljenje z zadostnim številom celic za zdravljenje predhodno določene velikosti lezije, kot je izmerjeno pri biopsiji. Priporočeni odmerek zdravila ChondroCelect je 0,8 do 1 milijon celic/cm², kar ustreza 80 do 100 mikrolitrom proizvoda/cm² okvare.

Starejša populacija

Uporaba zdravila ChondroCelect pri tej starostni skupini ni bila raziskana.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih (starih manj kot 18 let) še nista bili dokazani.

Zdravila ChondroCelect se zato ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe za implantiranje

Zdravilo ChondroCelect je namenjeno samo za avtologno zdravljenje hrustanca in se daje bolnikom v postopku implantacije avtoloških hondrocitov (ACI - *Autologous Chondrocyte Implantation*).

Implantacijo zdravila ChondroCelect je treba izvesti med artrotomijo v sterilnih pogojih, za zaščito implantata pa se zahteva priprava okvarjenega ležišča in tudi tesnjenje (biološka membrana). Pred fiksacijo membrane in implantacijo celic je treba doseči popolno hemostazo v sklepu. Med postopkom ACI je pomembno, da zagotovite dober, neposredni stik vsajenih celic s poškodovano površino, ker je tovrsten stik bistvenega pomena za optimalno regeneracijo tkiva. V kliničnih študijah z zdravilom ChondroCelect je bila kot biološka membrana uporabljena zaplata periosta. Znanstvene publikacije so pokazale, da je mogoče komercialno razpoložljive kolagenske membrane uporabljati kot alternativo za periost v postopkih ACI - *Autologous Chondrocyte Implantation*. Vendar pa zdravilo ChondroCelect ni bilo ocenjeno v kombinaciji s kolagenskimi membranami v kliničnih študijah, čeprav so bile komercialno razpoložljive kolagenske membrane uporabljene pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ChondroCelect v sočutni uporabi. Varnostni podatki, pridobljeni pri teh bolnikih, ne nakazujejo posebnih težav z varnostjo in potrjujejo manjšo pogostnost hipertrofije, kot nakazuje znanstvena literatura o uporabi kolagenskih membran v primerjavi s periostom.

Tehnična različica postopka ACI je metoda gojenja celic, pri kateri celice pred vsaditvijo vzgajate na kolagenski membrani. Pri tej tehniki je potrebna dobra pritrditev s šivi na robovih kolagenske membrane, da se zagotovi neposreden stik vsajenih celic z okvarjeno površino. Uporaba samo fibrinskega lepila brez šivov za pritrditev vsadka ni priporočena.

Implantaciji mora slediti ustrezen rehabilitacijski načrt za približno eno leto po priporočilih zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Popolni tehnični podatki o postopkih, povezanih s tehniko implantacije, so na razpolago v navodilih za bolnika za zdravilo ChondroCelect.

Glede informacij o pripravi in ravnanju z zdravilom ChondroCelect glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali goveji serum. Zdravila ChondroCelect se ne sme uporabljati v primeru napredujelega osteoartritisa kolena. Bolniki s femoralno epifizno rastno ploščo, ki ni povsem zaprta.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo ChondroCelect je avtologen proizvod in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom.

Zdravljenje bolnikov z akutno ali nedavno zgodovino infekcije kosti ali sklepa je treba odložiti do dokumentirane ozdravitve.

Previdnostni ukrepi

Sočasne težave s koleno, kot so zgodnji osteoartritis, disekantni osteohondritis (OCD), nestabilnost kolena, hrustančne lezije na drugih mestih kot na femoralnem kondilu, lezije kolenskih vezi ali meniskusa, varusna ali valgusna deformacija (nenormalna razporeditev teže v kolenu) in vnetna bolezen sklepov, so potencialni oteževalni dejavniki. V glavni študiji zdravila ChondroCelect so bili bolniki s temi komorbidnostmi kolen (sočasni obolenji kolen) izključeni iz zdravljenja. Ker je mogoče, je treba sočasne težave s koleno odpraviti pred implantacijo zdravila ChondroCelect ali vsaj ob njej.

V glavni študiji ni bilo vpliva indeksa telesne mase (ITM) na rezultat, vendar pa bibliografski podatki kažejo, da lahko ITM nad 30 negativno vpliva na uspeh postopka.

Rehabilitacija

Po implantaciji mora bolnik izvajati ustrezen rehabilitacijski program in telesne dejavnosti po priporočilih zdravnika. Glede na mesto, velikost lezije in profil bolnika so bila pripravljena ustrezna navodila za rehabilitacijo. Prezgodnja in preveč intenzivna dejavnost lahko ogrozi vsaditev in trajnost kliničnih koristi zdravila ChondroCelect. Zato je treba zdravljenno koleno zaščititi v skladu s priporočili ustreznega rehabilitacijskega programa, da bi se izognili zgodnjim poškodbam, ki bi lahko vodile k neuspehu vsaditve.

Podrobnosti in informacije o ustreznem rehabilitacijskem programu so na voljo v navodilih za bolnika za zdravilo ChondroCelect.

Primeri, v katerih zdravila ChondroCelect ni mogoče uporabiti

V nekaterih primerih je mogoče, da izvornih hondrocitov bolnika ni mogoče ekspandirati ali pa niso izpolnjena merila za sprostitev zaradi slabe kakovosti biopsije, profila bolnika ali proizvodne napake. Zato se lahko zgodi, da zdravila ChondroCelect ni mogoče uporabiti. Kirurg bo med postopkom obveščen tako hitro, kot je to mogoče, in mora nato za zadevnega bolnika izbrati drug način zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fibrinska lepila se rutinsko uporabljajo v postopkih ACI - *Autologous Chondrocyte Implantation* za tesnjenje zunanjih robov in izboljšanje neprepustnosti vode dela biološke membrane, ki se uporabi za pokritje okvare. Uporaba fibrinskega lepila v poškodovanem hrustancu ni priporočljiva, ker je rezultat lahko veliko slabši (glejte odsek 5.3). Fibrinska tesnilna sredstva se zelo razlikujejo po svoji količinski in kakovostni sestavi. Izvedene so bile interakcijske študije *in vitro* s komercialno razpoložljivim fibrinskim lepilom, ki vsebuje aprotinin (inhibitor fibrinolize govejega izvora). Te študije so pokazale, da se lahko to vrsto fibrinskega tesnilnega sredstva varno uporablja z zdravilom ChondroCelect. Interakcijske študije z drugimi vrstami fibrinskih lepil niso bile izvedene. Vendar pa ob sočasni uporabi druge vrste fibrinskega lepila s sintetičnim inhibitorjem fibrinolize (traneksamska kislina) v glavni klinični študiji ni bilo pomislekov glede varnosti.

Protibolečinska zdravila je treba uporabljati v skladu s priporočili odgovornega kirurga.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so omejeni klinični podatki o uporabi avtolognih hrustančnih celic med nosečnostjo.

Običajne študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja glede na naravo in nameravano klinično uporabo zdravila za zdravljenje iz avtolognih celic ne pridejo v poštev.

Ker se zdravilo ChondroCelect uporablja za zdravljenje okvar kolenskega hrustanca in se vsadi s postopkom ACI - *Autologous Chondrocyte Implantation* z odprto operacijo na kolenu, ni priporočljivo med nosečnostjo.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi zdravila ChondroCelect med dojenjem. Ker se zdravilo ChondroCelect uporablja lokalno, ni pričakovati neželenih učinkov pri dojenem otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati možne prednosti zdravljenja za mater in možna tveganja za otroka.

Plodnost

Ni podatkov o možnih učinkih zdravljenja z zdravilom ChondroCelect na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi kirurške narave uporabljenega postopka ima implantacija zdravila ChondroCelect pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Med obdobjem rehabilitacije, ki sledi zdravljenju z zdravilom ChondroCelect, se morajo bolniki posvetovati s svojim izbranim zdravnikom in dosledno upoštevati njegove nasvete.

Vožnjo avtomobila in upravljanje strojev bo morda v obdobju rehabilitacije treba omejiti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V randomizirani, nadzorovani študiji ciljne populacije je bilo 51 bolnikov zdravljenih z zdravilom ChondroCelect. Pri teh bolnikih je bila za učvrstitev implantata uporabljena zaplata periosta.

V 36-mesečnem pooperativnem obdobju spremljanja je do neželenih učinkov prišlo pri 78,4 % bolnikov.

V povezavi z zdravilom ChondroCelect:

- artralgiya
- hipertrofija hrustanca
- pokanje sklepa
- efuzija v sklepu
- neuspešno zdravljenje
- delaminacija

Neželeni učinki, ki so navedeni, so tisti, do katerih je prišlo bolj pogosto, med njimi pa sta najresnejša neuspešno zdravljenje in delaminacija.

Povezano s kirurškim posegom na kolenu

- (postoperativno) otekanje sklepa
- artralgiya
- pireksija
- artrofibroza
- zmanjšan obseg gibljivosti kolena

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali, je bila pričakovanih, saj so povezani s kirurškim postopkom na odprtem kolenu. Ti so bili na splošno blagi in so ponehali v tednih po posegu.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Navedeni so po organskih sistemih in pogostnosti. Frekvence so opredeljene skladno z naslednjo konvencijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Žilne bolezni		globoka venska tromboza, hematoma, površinski flebitis	maščobna embolija, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		apneja	pljučna embolija
Splošne težave in spremembe na mestu		neučinkovit zdravilni pripravek,	atrofija, nelagodje,

Organski sistemi	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
aplikacije		motnje hoje, slabo celjenje, preobčutljivost mesta implantacije, periferni edem, pireksija	granulomatozna lezija
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		zapleti z vsadkom, delaminacija vsadka, poškodbe hrustanca, poškodba, poškodbe sklepa, reakcija na mestu posega	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, hipertrofija hrustanca, pokanje sklepa otekanje sklepa	artrofibroza, zmanjšan obseg gibljivosti v sklepu, efuzija v sklepu, blokada sklepa, artritis, artropatija, cista kosti, otekanje kosti burzitis, hondropatija, eksostoza, hemartroza, nestabilnost sklepa otrdelost sklepa, prosti deli v sklepu, zmanjšana gibljivost, atrofija mišic osteoartritis, sinovialna cista sinovitis, bolezni kit, tendonitis	hondromalacija, gonartroza

Organski sistemi	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Bolezni živčevja		avtonomna nevropatija, sindrom kompleksne regionalne bolečine, bolečine v udu, periferna nevropatija, sinkopa, Trendelenburgov sindrom	hiperesteziya, migrena, fotofobija, prehodna ishemična ataka
Preiskave		artroskopija	
Bolezni kože in podkožja		okužba rane, erizipel, eritem, hipertrofična brazgotina, pooperativni zapleti z rano, pruritus, bolečina na mestu brazgotine, dehiscenca rane, sekrecije iz rane	srbeča brazgotina
Psihiatrične motnje			anksioznost
Bolezni prebavil		navzea	

Opis izbranih neželenih učinkov

Artrofibroza

Pri bolnikih v sočutni uporabi je bila opažena večja pogostnost artrofibroze in zmanjšane gibljivosti v podskupini bolnikov s patelarno lezijo (8,2 % oziroma 13,1 %) v primerjavi z nepatelarno lezijo (0,6 % oziroma 2,6 %).

Hipertrofija hrustanca

Pri večini izmed 370 bolnikov, vključenih v program sočutne uporabe, je bila za tesnjenje okvare uporabljena kolagenska membrana namesto zaplate periosta. Glede na trenutno literaturo se lahko pogostnost hipertrofije hrustanca zmanjša z uporabo kolagenske membrane za pokritje mesta lezije namesto uporabe zaplate periosta (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Ko je bila za tesnjenje mesta lezije po uporabi zdravila ChondroCelect uporabljena kolagenska membrana, je bila poročana pogostnost hipertrofije hrustanca 1,8 % v primerjavi s 25 % v randomizirani, kontrolirani študiji.

O sinovitisu in subhondralnih poškodbah kosti so poročali pri živalskih modelih in predstavljajo morebitna tveganja pri uporabi zdravila ChondroCelect.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za težave mišičnoskeletnega sistema, oznaka ATC: M09AX02

Običajne študije farmakodinamike za zdravilo ChondroCelect niso bile izvedene.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila ChondroCelect je bila preučevana v multicentrični, randomizirani, kontrolirani študiji III. faze (TIG/ACT/01/2000) in prvih dveh letih njegove štiriletne faze razširitve (TIG/ACT/01/2000EXT). Zdravilo ChondroCelect je bilo primerjano s postopkom mikrofrakture pri zdravljenju posameznih simptomatskih lezij hrustanca femoralnega kondila kolena. 51 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom ChondroCelect, 61 bolnikov pa z mikrofrakturo. Bolniki, stari od 18 in 50 let, ki so imeli posamezno simptomatsko lezijo femoralnega kondila, veliko med 1 in 5 cm², so izpolnjevali vključitvena merila. Bolniki so lahko nezdravljeni ali pa so morda že prestali predhodni(e) artroskopski(e) ali drug(e) kirurški(e) postopek(e) zdravljenja. Bolniki s patelofemoralno lezijo hrustanca, OCD, globino lezije >0,5 cm, predhodno transplantacijo meniskusa, predhodno mozaikoplastiko in predhodno mikrofrakturo v zadnjih 12 mesecih so bili izključeni. Bolniki so se morali strinjati z aktivnim sodelovanjem v strogem rehabilitacijskem protokolu in programu spremljanja.

Mediana od poškodbe kolena je bila nekoliko daljša v skupini, zdravljeni z zdravilom ChondroCelect, kot v skupini, zdravljeni s postopkom mikrofrakture (2,0 leti proti 1,6 let). Več bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom ChondroCelect, je v primerjavi z bolniki v skupini, zdravljeni s postopkom mikrofrakture, že imelo predhodno operacijo kolena (88 % proti 77 %). V skupini, zdravljeni z zdravilom ChondroCelect, je imelo 77 % bolnikov okvaro medialnega kondila in 23 % okvaro lateralnega kondila.

Histološka preiskava biopsije zdravljenega mesta pri 12 mesecih je pokazala boljšo strukturno ozdravljenje roke, zdravljene z zdravilom ChondroCelect, v primerjavi z roko, zdravljeno z mikrofrakturo. Po kliničnem izidu KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score – merjenje izida ob poškodbi kolena in osteoartritisu) se je stanje neprestano izboljševalo 36 mesecev pri obeh zdravljenih rokah. Ocenjene koristi so bile večje v skupini, ki je jemala zdravilo ChondroCelect, vendar izid ni bil statistično pomemben. Do takrat je bilo ocenjenih 41 bolnikov, zdravljenih z zdravilom ChondroCelect, in 49 bolnikov, zdravljenih s postopkom mikrofrakture. Bolniki z manj kot 3 leti od pojava simptomov (n=27 v skupini, zdravljeni z zdravilom ChondroCelect, in n=32 bolnikov, zdravljenih s postopkom mikrofrakture) so imeli od zdravila ChondroCelect največ koristi. Za skupino, pri kateri je od pojava simptomov preteklo več časa, med 2 skupinama ni bilo opaznih razlik. Ponovni poseg na zdravljeni leziji zaradi delaminacije vsadka ali zrahljanja periosta so izvedli pri 2 od 51 bolnikov v 36 mesecih od implantacije zdravila ChondroCelect v primerjavi s 7 od 61 bolnikov, zdravljenih s postopkom mikrofrakture, pri katerih je bilo izboljšanje hrustanca nezadostno ali neprimerno.

Po 5-letnem kontrolnem obdobju so ocenili 37 bolnikov iz kraka z zdravilom ChondroCelect in 40 iz mikrofrakcijskega kraka. Na splošno se je klinično pomembna prednost vsaditve zdravila ChondroCelect, opažena po 36 mesecih, ohranila do 60 mesecev po zdravljenju. Pri klinični koristi med zdravilom ChondroCelect in mikrofrakturo v tem trenutku ni bilo mogoče opaziti statistično pomembnih razlik. Pri poskupini bolnikov z nedavnim pojavom simptomov (< 3 leta) so bile klinične koristi zdravila ChondroCelect v primerjavi z mikrofrakturo veliko večje, kar je potrdilo rezultate 36 mesecev po zdravljenju. Pri bolnikih z daljšim časom od pojava simptomov, so bili rezultati pri obeh oblikah zdravljenja enaki. Pri sedmih bolnikih, zdravljenih z zdravilom ChondroCelect, so bili potrebni ponovni posegi, v skupini zdravljeni z mikrofrakturo pa je takšnih bolnikov 10. Neuspešno zdravljenje v skupini zdravila ChondroCelect je bilo običajno povezano z delaminacijo kanala.

Bolniki z lezijami, večjimi od 5 cm², so bili zdravljeni samo po programu sočutne uporabe. Varnostni podatki, dobljeni pri teh bolnikih, ne nakazujejo posebnih težav z varnostjo. V prihodnosti se napoveduje zbiranje nadaljnjih kliničnih podatkov pri bolnikih z večjimi lezijami.

Šestnajst bolnikov pod 18 let je bilo zdravljenih z zdravilom ChondroCelect po programu sočutne uporabe. Pri teh bolnikih niso bili ugotovljeni pomisleki glede varnosti. Če se na podlagi ocene koristi/tveganj odgovornega kirurga premišljuje o zdravljenju bolnikov pod 18 let, je treba posebno pozornost posvetiti temu, da je rastna plošča povsem zaprta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izdelek se implantira lokalno.

Narava in načrtovana klinična uporaba zdravila ChondroCelect sta takšni, da običajne študije farmakokinetike, absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja niso potrebne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na podlagi implantacije ekspanziranih hrustančnih celic pri kozah in miših niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah na kozah so bili opaženi blagi znaki sinovitisa pri večini živali, vključno pri kontrolah pri 10 tednih po operaciji. Vnetje je sčasoma izzvenelo in parametri so se vrnili na izhodiščne vrednosti s samo nekaj zelo blagimi in lokalnimi znaki sinovitisa pri nekaterih živalih. Čeprav se meni, da so te reakcije večinoma povezane z operacijo, ni mogoče povsem izključiti morebitnega vpliva ekspanziranih hondrocitov.

Študija na ovcah je pri večini živali pokazala penetracijo transplantiranih celic v subhondralno kost; v dveh izmed teh primerov je bila opažena popolna penetracija kostnega mozga. Ugotovitve so morda povezane z nezmožnostjo postopnega obremenjevanja v pogojih pooperativne neobremenitve pri teh modelih in jih zato ni mogoče v celoti ekstrapolirati na situacijo človeka.

Tehnična različica postopka ACI je metoda gojenja celic, pri kateri celice pred vsaditvijo vzgojite na kolagenski membrani. V neklinični študiji na ortotopnem modelu kože se je zdelo, da daje tehnika primerljive rezultate kot tehnika po Brittbergu, pod pogojem, da se dobro pritrditev doseže z uporabo šivov na robovih kolagenske membrane. Uporaba fibrinskega lepila na okvarjeni ploskvi namesto na šivih za pritrditev vsadka je imela za posledico splošen slab rezultat, ki kaže, da je potreben neposreden stik vsajenih celic z okvarjeno ploskvijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM) (ki vsebuje aminokisline, vitamine, soli in ogljikove hidrate).

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

48 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Vialo (viale) shranjujte v epruveti Falcon v zunanjem plastičnem vsebniku z navojnim zamaškom, da bi zdravilo zaščitili pred svetlobo in bakterijsko/glivično kontaminacijo.

Ne izpostavljajte sevanju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo ChondroCelect se uporablja kot en individualni odmerek (epruveta Falcon) za zdravljenje v 1 do 3 steklenih vialah tipa I po 1 ml. Vsaka viala vsebuje 0,4 ml suspenzije avtolognih hrustančnih celic humanega izvora in je zaprta z zaporko iz klorobutyla in aluminijastim pokrovom.

Viale so shranjene v sterilni epruveti Falcon s plastičnim navojnim zamaškom.

Epruveta Falcon je shranjena v plastičnem vsebniku z navojnim zamaškom skupaj s kirurškim materialom (ena 1 ml sterilna brizga, en intravenski kateter 18 G in dva kosa šivalnega materiala Vicryl 6.0) in kontrolno napravo za temperaturo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ChondroCelect je namenjeno samo za avtologno uporabo. Pred implantacijo preverite ujemanje imena bolnika z identifikacijo bolnika/darovalca v dokumentaciji o pošiljki in na viali zdravila.

Pred uporabo je treba zdravilo ChondroCelect resuspendirati z nežnim udarjanjem po viali, da se celice vrnejo v suspenzijo.

Zdravila ChondroCelect ni treba sterilizirati. Če je viala zdravila ChondroCelect poškodovana ali je ogrožena njena sterilnost, se zdravilo ne sme uporabiti in ga je treba poslati podjetju TiGenix.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/563/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5 oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 22 avgust 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da se zdravilo priskrbi le zdravstvenim ustanovam, ki izpolnjujejo merila, opisana v načrtu za obvladovanje tveganj.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Sistem farmakovigilance**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, sprejete v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah .

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji.

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora določeni zdravstveni ustanovi pred dobavo zdravila v skladu z izobraževalnim programom, opisanem v načrtu za obvladovanje tveganj, zagotoviti usposabljanje vseh kirurgov in drugih zdravstvenih delavcev, ki uporabljajo in dajejo zdravilo ChondroCelect ali njegove sestavine, ter vseh, ki sodelujejo pri nadaljnjem spremljanju bolnikov, zdravljenih z zdravilom ChondroCelect v zdravstveni ustanovi.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce vsebuje:

- gradivo za usposabljanje kirurgov
- gradivo za usposabljanje drugih zdravstvenih delavcev
- privolitev bolnikov, ki s podpisom zagotovijo, da so seznanjeni z zdravljenjem z zdravilom ChondroCelect pred njegovim začetkom

Gradivo za usposabljanje kirurgov mora vsebovati naslednje ključne podatke in elemente:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- postopek odvzema tkiva z biopsijo
- kirurški kontrolni seznam, ki se izpolni v operacijski dvorani tik pred prvim vrezom, s katerim se potrdi bolnikova identiteta, ustreznost zdravila, ustreznost predela implantacije in vrsta biološke membrane ter fibrinskega sredstva za zapiranje ran, ki se uporabi med posegom.
- postopek implantacije z artrotomijo kolenskega sklepa
- postopek nadaljnjega spremljanja

Gradivo za usposabljanje drugih zdravstvenih delavcev mora vsebovati naslednje ključne podatke in elemente:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
 - potrebo po testiranju darovalcev z uporabo vprašalnikov laboratorijskih preskusov za hepatitis C, hepatitis B, HIV in sifilis
 - ravnanje z odvzetim tkivom po biopsiji
 - ravnanje z zdravilom ChondroCelect in njegova priprava za implantacijo
 - urnik nadaljnjega spremljanja bolnikov
 - priporočena fizioterapija
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Bel vsebnik z navojnim zamaškom

1. IME ZDRAVILA

ChondroCelect 10000 celic/mikroliter suspenzija za implantacijo

Karakterizirane viabilne avtologne hrustančne celice, ekspandirane *ex vivo*, ki izražajo specifične markerske proteine.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 4 milijone avtolognih hrustančnih celic humanega izvora v 0,4 ml, kar ustreza koncentraciji 10000 celic/mikroliter.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za implantacijo

1 epruveta Falcon z 1, 2 ali 3 vialami (x 0,4 ml)

Viale so opremljene s kirurškim materialom (ena 1 ml sterilna brizga, en 18G IV kateter in dva kosa šivalnega materiala Vicryl 6.0)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

za implantacijo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {DD mesec LLLL} ob {ura} po srednjeevropskem času

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Vialo (viale) z zdravilom shranjujte v epruveti Falcon v zunanjem plastičnem vsebniku z navojnim zamaškom za zaščito zdravila pred svetlobo in bakterijsko/glivično kontaminacijo.

Ne izpostavljajte radioaktivnemu sevanju (rentgenskim žarkom).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

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

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

info@tigenix.com

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/563/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Serija {številka serije}

Številka bolnika (št. bolnika) {številka bolnika}

Začetnice bolnika (začet. bolnika) {začetnice bolnika}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Epruveta Falcon

1. IME ZDRAVILA

ChondroCelect 10000 celic/mikroliter suspenzija za implantacijo

2. POT UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {DD mesec LLLL} ob {ura} po srednjeevropskem času

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Serija {številka serije}

Št. bolnika {številka bolnika}

Začetnice bolnika {začetnice bolnika}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1, 2 ali 3 viala x 0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA

ChondroCelect

2. POT UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: {DD mesec LLLL} ob {ura} po srednjevropskem času

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Serijska številka {številka serije}

Št. bolnika {številka bolnika}

Začetnice bolnika {začetnice bolnika}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ChondroCelect 10000 celic/mikroliter suspenzija za implantacijo

Karakterizirane viabilne avtologne hrustančne celice, ekspandirane *ex vivo*, ki izražajo specifične markerske proteine

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ChondroCelect in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ChondroCelect
3. Kako uporabljati zdravilo ChondroCelect
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ChondroCelect
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ChondroCelect in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ChondroCelect je sestavljeno iz avtologno gojenih hrustančnih celic. Izdelek je narejen iz majhnega vzorca hrustančnih celic (biopta), vzetega iz vašega kolena.

- **Avtologno** pomeni, da se za izdelavo zdravila ChondroCelect uporabijo vaše celice.
- **Hrustanec** je tkivo, prisotno v vsakem sklepu. Ščiti konce kosti in omogoča nemoteno delovanje sklepov.

Zdravilo ChondroCelect se uporablja za zdravljenje posameznih simptomatskih okvar hrustanca femoralnega kondila kolena pri odraslih. Okvaro lahko povzroči akutna travma, kot je padec. Povzroči jo lahko tudi ponavljajoča se travma, ki je posledica prevelike telesne mase, ali dolgotrajno nepravilno prenašanje telesne mase na koleno, kar je posledica deformacije kolena.

- **Femoralni kondil** je konec stegenske kosti, ki tvori del kolena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ChondroCelect

Ne uporabljajte zdravila ChondroCelect:

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6), ali goveji serum.
- če imate napredovali osteoartritis (degenerativno bolezen sklepov) kolena;
- če imate rastno ploščo na kolenu, ki ni povsem zaprta.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ChondroCelect se posvetujte s svojo zdravnikom, kirurgom ali fizioterapevtom.

- Če imate akutno ali nedavno zgodovino infekcije kosti ali sklepa, je treba vaše zdravljenje odložiti do dokumentirane ozdravitve.

- Uporaba zdravila ChondroCelect na splošno ni priporočljiva, če imate prekomerno telesno maso (tj. indeks telesne mase nad 30), ker lahko ogrozi rezultat zdravljenja. Vaš kirurg vam bo dal več informacij.
- Zdravilo ChondroCelect se ne priporoča za zdravljenje okvar hrustanca na drugih mestih kot na femoralnem kondilu.
- Zdravilo ChondroCelect je treba implantirati v drugače zdravo koleno. To pomeni, da je treba druge težave s kolonom, kot so lezije kolenskih vezi ali meniskusa, odpraviti pred ali med implantacijo zdravila ChondroCelect.
- S telesno dejavnostjo morate nadaljevati v skladu z rehabilitacijskim načrtom, ki ga priporoči fizioterapevt. Prezgodnja in preveč intenzivna dejavnost lahko ogrozi implantat in trajnost kliničnih koristi zdravila ChondroCelect.

Primeri, v katerih zdravila ChondroCelect ni mogoče uporabiti

Tudi če je kirurg že vzel majhen vzorec hrustančnih celic (biopt), potreben za izdelavo izdelka, je mogoče, da ne boste primerni za zdravljenje z zdravilom ChondroCelect. To se zgodi v primeru, če je biopt nezadostne kakovosti, da bi izdelali zdravilo ChondroCelect, v nekaterih primerih pa se lahko zgodi, da celic ni mogoče vzgojiti v laboratoriju ali da celice po ekspanziji ne izpolnjujejo vseh kakovostnih predpisov. O tem bo obveščen vaš kirurg in bo morda za vas moral izbrati drug način zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ChondroCelect se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo ChondroCelect

Obvestite zdravnika ali fizioterapevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Študija varne uporabe zdravila ChondroCelect z drugimi zdravili ni bila izvedena.

Vašega zdravnika prosite za več informacij o tem, katera protibolečinska zdravila lahko varno uporabljate.

Nosečnost in dojenje

Varna uporaba zdravila ChondroCelect med nosečnostjo ali dojenjem ni bila dokazana.

Uporabe zdravila ChondroCelect se ne priporoča pri nosečnicah in doječih materah.

Prosimo, obvestite vašega zdravnika, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kirurški postopek bo imel velik vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Sposobnost upravljanja vozil in strojev je lahko v obdobju rehabilitacije omejena in v tem obdobju morate dosledno upoštevati nasvete vašega zdravnika, kirurga ali fizioterapevta.

3. Kako uporabljati zdravilo ChondroCelect

Zdravilo ChondroCelect lahko predpiše in implantira samo ortopedski kirurg v bolnišnici.

Zdravljenje z zdravilom ChondroCelect: postopek v dveh korakih.

Prvi obisk: ocena okvare hrustanca in biopsija

Ob prvem obisku bo kirurg med eksplorativno operacijo (artroskopijo) ocenil vašo okvaro hrustanca.

Artroskopija se izvede skozi zelo majhne reze v koži, pri čemer se z uporabo ozkega teleskopa (artroskopa) pogleda notranjost kolena. Če se kirurg odloči, da je zdravljenje z zdravilom

ChondroCelect primerno za vas, bo vzel majhen vzorec hrustančnih celic (biopt) iz vašega kolena. Ta vzorec hrustanca se uporabi za izdelavo zdravila ChondroCelect.

Za selekcijo in vzgojo celic za izdelavo zdravila ChondroCelect so potrebni najmanj štirje tedni.

Drugi obisk: implantacija zdravila ChondroCelect

Med operacijo na odprtem kolenu se hrustančne celice implantira v okvarjeni hrustanec. To se imenuje „implantacija avtolognih hondrocitov“ (ACI). Namen je zdravljenje okvare z zdravim in funkcionalnim hrustancem v daljšem obdobju.

Da hrustančne celice ostanejo na mestu, se preko okvare prišije biološko membrano.

Rehabilitacija

Po operaciji boste morali približno eno leto izvajati rehabilitacijski program, da bi omogočili dobro zdravljenje vašega kolena. Vaš zdravnik ali fizioterapevt vam bosta dala več podatkov o vaši rehabilitaciji.

Zelo pomembno je, da dosledno upoštevate priporočila vašega zdravnika in/ali fizioterapevta. Če ne boste izvajali svojega rehabilitacijskega programa, se lahko poveča tveganje za neuspešno zdravljenje.

Zelo previdni morate biti pri upogibanju in obremenjevanju vašega zdravljenega kolena. Med rehabilitacijo se bo stopnja obremenitve postopno povečevala v odvisnosti od vaše teže in velikosti okvare hrustanca. Za zaščito vašega kolena boste morali nositi opornik.

Če imate glede zdravljenja z zdravilom ChondroCelect kakršnakoli dodatna vprašanja, se obrnite na vašega zdravnika ali fizioterapevta.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov implantacije zdravila ChondroCelect je povezana z odprto operacijo na kolenu. Na splošno so ti neželeni učinki blagi in prenehajo v tednih po operaciji.

Večino neželenih učinkov, povezanih s sklepi, lahko prepoznate, če imate simptome, kot so bolečina, pokanje, škrtanje, blokada, oteklina, omejitev upogibanja in otrdelost. Če opazite katerega koli izmed teh simptomov, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 bolniku od 10 bolnikov) vključujejo: bolečina v sklepu (artralgija), prekomerna rast hrustančnih celic (hipertrofija hrustanca), občutek prasketanja ali pokanja ob premikanju kolena (pokanje sklepa) in otekanje sklepa.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov) vključujejo: omejitev gibljivosti kolena (artrofibroza, zmanjšana gibljivost, zmanjšana okretnost), prekomerna količina sklepne tekočine v sklepu (efuzija v sklepu), blokada sklepa, vnetje sklepa (artritis, burzitis, sinovitis), votel prostor v kolenu, napolnjen s tekočino (kostna cista, sinovialna cista), oteklina kosti, bolezen hrustanca (hondropatija), benigni kostni izrastek (eksostoza), kri v sklepu (hemartroza), nestabilnost sklepa, otrdelost sklepa, prosti delci v sklepu, oslabele mišice (mišična atrofija, Trendelenburgov znak), degenerativna bolezen sklepov (osteoartritis), bolezen kit, vnetje kit (tendinitis), slabo celjenje, neuspeh zdravljenja, motnje hoje, preobčutljivost mesta implantata, periferni edem, povišana telesna temperatura (pireksija), pooperativni zapleti ran (reakcija na mestu rane), okužba rane (vključno z erizipelom), rdečina, prekomerno brazgotinjenje, srbečica, bolečina na mestu brazgotine, ohlapnost rane, izločanje sekreta iz rane, popustitev vsadka ali membrane (zapleti z vsadkom, delaminacija vsadka), poškodbe (poškodbe hrustanca, poškodbe sklepa), krvni strdek v nožni veni (globoka venska tromboza), velika modrica (hematom), vnetje površinskih ven (flebitis), navzea, bolečina ali okvare živcev (bolečina v udih, periferna nevropatija, kompleksni regionalni bolečinski sindrom, avtonomna nevropatija), sinkopa, apneja, artroskopija.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 1 000 bolnikov) vključujejo: tesnoba, kožna in vizualna preobčutljivost), migrena, mini kap (prehodni ishemični napad), vdor maščobe v obtočila (maščobni embolizem), vnetje in blokada ven (tromboflebitis), blokada pljučne arterije (pljučni embolizem), srbeča brazgotina, bolečina v sprednjem delu kolena (hondromalacija), propadanje tkiva kolena (gonartroza, atrofija), nelagodje, kronično vnetje (granulomatozna lezija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojo zdravnikom ali fizioterapevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ChondroCelect

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ChondroCelect ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku in na viali poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Vialo (viale) shranjujte v epruveti Falcon v plastičnem vsebniku z navojnim zamaškom, da bi zdravilo zaščitili pred svetlobo in bakterijsko/glivično kontaminacijo.

Ne izpostavljajte sevanju.

Ker se bo zdravilo uporabilo med operacijo vašega kolena, je za pravilno shranjevanje pred njegovo uporabo in med njo ter za pravilno odstranjevanje odgovorno osebje bolnišnice.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ChondroCelect

- Zdravilna učinkovina zdravila ChondroCelect je sestavljena iz odmerka za zdravljenje iz viabilnih avtolognih hrustančnih celic humanega izvora v vialah, ki vsebujejo 4 milijone celic v 0,4 ml, kar ustreza koncentraciji 10000 celic/mikroliter.
- Druga sestavina je sterilni, pufran Eaglov medij, modificiran po Dulbeccu (DMEM), tekočina, ki vsebuje aminokisline, vitamine, soli in ogljikove hidrate za shranjevanje celic v viali.

Izgled zdravila ChondroCelect in vsebina pakiranja

Zdravilo ChondroCelect je celična suspenzija (tekočina) za implantacijo. Celice se ohranja žive v majhni sterilni viali. Zdravilo je pakirano v več plasteh embalaže, ki zagotavljajo sterilnost in stabilne temperaturne pogoje 48 ur ob shranjevanju na sobni temperaturi.

Vsak paket vsebuje individualen odmerek za zdravljenje, ki ga sestavlja od 1 do 3 viale, odvisno od števila celic, potrebnih za zdravljenje specifične velikosti lezije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

TiGenix N.V.

Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN

Belgija

+32 16 39 60 60

+32 16 39 60 70

info@tigenix.com

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga IV

Osnova za eno dodatno podaljšanje

Osnova za eno dodatno podaljšanje

Na podlagi podatkov, ki so postali razpoložljivi od izdaje prvega dovoljenja za promet z zdravilom, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) meni, da razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravil ChondroCelect ostaja pozitivno, vendar je njegov varnostni profil je treba pozorno spremljati zaradi naslednjih razlogov:

Do sedaj je bilo zdravilu izpostavljenih le 907 bolnikov, vključno z bolniki, zdravljenimi z zdravilom ChondroCelect v kliničnih preskušanjih v podporo imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ChondroCelect. Izkušnje z zdravilom po začetku trženja glede na število bolnikov, kar pomeni 444 bolnikov, in trajanje spremljanja so še vedno precej omejene in ne upravičujejo odobritve dovoljenja z neomejeno veljavnostjo.

Odbor CHMP je sklenil, da mora imetnik dovoljenja za promet še naprej vsako leto pošiljati redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR).

Zato je na podlagi varnostnega profila zdravila ChondroCelect, ki zahteva predložitev vsakoletnih PSUR, odbor CHMP sklenil, da mora imetnik dovoljenja za promet predložiti eno dodatno vlogo za podaljšanje v času 5 let.