

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ChondroCelect 10 000 células/microlitro suspensão para implantação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Células autólogas de cartilagem, viáveis e caracterizadas, expandidas *ex vivo*, que expressam proteínas marcadoras específicas.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco de produto contém 4 milhões de células autólogas de cartilagem humana em 0,4 ml de suspensão celular, o que corresponde a uma concentração de 10 000 células/microlitro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão para implantação

Antes da ressuspensão, as células encontram-se sedimentadas no fundo do recipiente, formando uma camada esbranquiçada, e o excipiente é um líquido incolor transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Reparação de defeitos sintomáticos isolados da cartilagem do côndilo femoral do joelho (grau III ou IV da International Cartilage Repair Society [ICRS]) em adultos. Poderão estar presentes lesões concomitantes assintomáticas da cartilagem (grau I ou II da ICRS). A demonstração da eficácia baseia-se num ensaio aleatorizado controlado de avaliação da eficácia de ChondroCelect em doentes com lesões entre 1 e 5 cm².

4.2 Posologia e modo de administração

ChondroCelect deve ser administrado por um cirurgião com qualificação adequada para o efeito e está restrito a uso exclusivo hospitalar. ChondroCelect destina-se exclusivamente a uso autólogo e deve ser administrado em conjunto com desbridamento (preparação do leito do defeito), um vedante físico da lesão (colocação de uma membrana biológica, de preferência uma membrana de colagénio) e reabilitação.

Posologia

A quantidade de células a administrar depende da dimensão (superfície em cm²) do defeito da cartilagem. Cada produto contém uma dose individual de tratamento com um número suficiente de células para tratar a dimensão predefinida da lesão, conforme medida na intervenção de biopsia. A dose recomendada de ChondroCelect é de 0,8 a 1 milhão de células/cm², o que corresponde a 80 a 100 microlitros de produto/cm² de defeito.

População idosa

A utilização de ChondroCelect não foi estudada neste grupo etário.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ChondroCelect em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos) não foram ainda estabelecidas.

Por conseguinte, não se recomenda o uso de ChondroCelect em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Modo de administração

Para implantação.

ChondroCelect destina-se exclusivamente a uso na reparação de cartilagem autóloga e é administrado a doentes na intervenção de implantação de condrócitos autólogos (ICA).

A implantação de ChondroCelect deve realizar-se durante artrotomia em condições de esterilidade e exige quer a preparação do leito do defeito quer um vedante (membrana biológica) para fixar o implante. Deve ser conseguida a hemóstase completa da articulação antes da fixação da membrana e da implantação celular. Durante a intervenção ICA é importante garantir a obtenção de um bom contacto, direto das células implantadas na área com defeito uma vez que esse contacto é de primordial importância para uma boa regeneração dos tecidos. Em estudos clínicos realizados com ChondroCelect, utilizou-se um retalho perióstico como membrana biológica. As publicações científicas demonstraram que as membranas de colagénio disponíveis no mercado podem ser utilizadas como alternativa ao perióstio nas intervenções ACI. No entanto, ChondroCelect não foi avaliado em combinação com membranas de colagénio em estudos clínicos, ainda que tenha sido utilizada uma membrana de colagénio disponível no mercado em doentes tratados com ChondroCelect em uso passivo. Os dados de segurança obtidos nestes doentes não indicam qualquer preocupação de segurança em particular e confirmam uma menor incidência de hipertrofia, conforme sugerido pela literatura científica, no uso de membranas de colagénio *versus* perióstio.

Uma variante técnica da intervenção ICA é o método de cultivar células, através do qual as células são cultivadas numa membrana de colagénio antes da implantação. Nesta técnica, é necessária uma boa fixação utilizando pontos nas extremidades da membrana de colagénio, de forma a garantir o contacto direto das células implantadas com a zona com defeito. Não é recomendada a utilização de apenas cola de fibrina, em vez de pontos, para fixar o implante.

A implantação deve ser seguida de um plano de reabilitação adequado durante cerca de um ano, conforme recomendado pelo médico (ver secção 4.4).

No manual do utilizador de ChondroCelect são fornecidos na íntegra os detalhes técnicos das intervenções associadas a esta técnica de implantação.

Para informações acerca da preparação e do manuseamento de ChondroCelect, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a soro bovino.

ChondroCelect não pode ser utilizado em caso de osteoartrite do joelho avançada.

Doentes com placa epifisária ainda não completamente ossificada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

ChondroCelect é um produto autólogo e não deve, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes.

Nos doentes com história aguda ou recente de infeções ósseas ou articulares a implantação deve ser temporariamente adiada até à recuperação documentada.

Precauções de utilização

Os problemas concomitantes no joelho, como a osteoartrite precoce, osteocondrite dissecante (OCD), instabilidade do joelho, lesões da cartilagem em outros locais que não o côndilo femoral, lesões dos ligamentos do joelho ou do menisco, desalinhamento varo ou valgo (distribuição anómala do peso no

joelho) e doença articular inflamatória são potenciais fatores de complicação. No estudo principal de ChondroCelect, os doentes com estas comorbilidades do joelho foram excluídos do tratamento. Quando possível, devem corrigir-se os problemas concomitantes do joelho antes ou, o mais tardar, na altura da implantação de ChondroCelect.

No estudo principal não houve influência do Índice de Massa Corporal (IMC) no resultado, mas os dados bibliográficos mostram que um IMC acima de 30 pode afetar adversamente o sucesso da intervenção.

Reabilitação

Após a implantação, o doente deve seguir um plano de reabilitação adequado e a atividade física deve ser retomada conforme recomendado pelo médico. Desenvolveram-se instruções para uma reabilitação adequada consoante a localização e dimensão da lesão e o perfil do doente. Uma atividade física demasiado precoce e vigorosa poderá comprometer o enxerto e a durabilidade do benefício clínico de ChondroCelect. Por conseguinte, o joelho tratado deve ser protegido segundo as recomendações descritas no plano de reabilitação adequado, de modo a evitar lesões precoces, que poderiam levar ao insucesso do enxerto.

Os detalhes e a informação acerca do plano de reabilitação adequado são fornecidos no manual do utilizador de ChondroCelect.

Casos em que ChondroCelect não pode ser fornecido

Em alguns casos, é possível que os condrócitos de origem do doente não sejam expansíveis ou que não se cumpram os critérios de libertação, devido a fraca qualidade da biopsia, a características do doente ou a falha no fabrico. Por conseguinte, poderá acontecer que ChondroCelect não possa ser fornecido. O cirurgião será informado tão cedo quanto possível no decorrer do processo e deverá então seleccionar um tratamento alternativo para o doente em questão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As colas de fibrina são habitualmente utilizadas nas intervenções ACI para vedar as margens externas e melhorar a estanqueidade do compartimento da membrana biológica utilizada para cobrir o defeito. A utilização de cola de fibrina no interior da zona com defeito da cartilagem não é recomendada uma vez que pode dar origem a um resultado significativamente inferior (ver secção 5.3). Os produtos vedantes com fibrina diferem significativamente na sua composição quantitativa e qualitativa. Realizaram-se estudos de interação *in vitro* com uma cola de fibrina disponível no mercado, que contém aprotinina (um inibidor da fibrinólise de origem bovina). Estes estudos demonstraram que este tipo de vedante de fibrina pode ser utilizado em segurança com ChondroCelect. Não se realizaram estudos de interação com nenhum outro tipo de colas de fibrina. No entanto, o uso concomitante de outro tipo de cola de fibrina com um inibidor sintético da fibrinólise (ácido tranexâmico) no ensaio clínico principal não revelou qualquer sinal de alerta relativo à segurança.

Os medicamentos analgésicos devem ser utilizados segundo as recomendações do cirurgião responsável.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estão disponíveis dados clínicos limitados acerca de gravidezes expostas.

Os estudos convencionais de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não são considerados relevantes, dada a natureza e a aplicação clínica para o produto terapêutico de células autólogas. Dado que ChondroCelect é utilizado para reparar um defeito da cartilagem do joelho e é implantado com a intervenção ACI utilizando cirurgia aberta do joelho, não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Não existem dados acerca da utilização de ChondroCelect durante a amamentação. Devido à natureza local de ChondroCelect, não se prevêem reações adversas no lactente. Deverá decidir-se se a

amamentação deve ser interrompida tendo em consideração os potenciais benefícios do tratamento para a mulher e o potencial risco para o bebé.

Fertilidade

Não existem quaisquer dados acerca dos possíveis efeitos do tratamento com ChondroCelect na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Devido à natureza cirúrgica da intervenção subjacente, a implantação com ChondroCelect tem uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante o período de reabilitação que se segue ao tratamento com ChondroCelect, os doentes devem consultar o médico responsável pelo tratamento e seguir rigorosamente os seus conselhos.

A condução de veículos e utilização de máquinas poderá estar limitada durante o período de reabilitação.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Num estudo aleatorizado e controlado na população-alvo, trataram-se 51 doentes com ChondroCelect. Nestes doentes, utilizou-se um retalho perióstico para fixar o implante.

Ocorreram reações adversas em 78,4% dos doentes ao longo de um período pós-operatório de seguimento de 36 meses.

Relativamente ao ChondroCelect:

- artralgia
- hipertrofia da cartilagem
- crepitação articular
- derrame articular
- falha do tratamento
- delaminação

As reações adversas listadas são as que ocorreram mais frequentemente, onde a falha do tratamento e a delaminação foram as reações mais graves.

Relativamente à intervenção cirúrgica do joelho

- edema articular (pós-operatório)
- artralgia
- pirexia
- artrofibrose
- redução da amplitude de movimentos do joelho

A maioria das reações adversas referidas era esperada relativamente à intervenção cirúrgica aberta do joelho. Foram, em geral, ligeiras e desapareceram nas semanas a seguir à cirurgia.

Lista tabulada de reações adversas

São listadas por classe de órgãos do sistema e frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Vasculopatias		Trombose venosa profunda, hematoma, flebite superficial	Embolia gorda, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Apneia	Embolia pulmonar
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Produto terapêutico ineficaz, perturbação da marcha, compromisso da cicatrização, hipersensibilidade no local da implantação, edema periférico, pirexia	Atrofia, desconforto, lesão granulomatosa
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Complicação do enxerto, delaminação do enxerto, lesão da cartilagem, lesão, lesão articular, reação no local da intervenção	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, hipertrofia da cartilagem, crepitação articular, edema articular	Artrofibrose, redução da amplitude de movimentos da articulação, derrame articular, bloqueio articular, artrite, artropatia, quisto ósseo, edema ósseo, bursite, condropatia, exostose, hemartrose, instabilidade articular, rigidez articular, fragmento solto na articulação, redução da mobilidade, atrofia muscular, osteoartrite, quisto sinovial, sinovite, afeção do tendão, tendinite	Condromalacia, gonartrose
Doenças do sistema nervoso		Neuropatia autonômica, síndrome de dor regional complexa, dor na extremidade, neuropatia periférica,	Hiperestesia, enxaqueca, fotofobia, acidente isquêmico transitório

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
		síncope, sintoma de Trendelenburg	
Exames complementares de diagnóstico		Artroscopia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Infeção da ferida, erisipela, eritema, cicatriz hipertrófica, complicação pós-operatória da ferida, prurido, dor cicatricial, deiscência da ferida, secreção da ferida	Cicatriz com prurido
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade
Doenças gastrointestinais		Náusea	

Descrição das reações adversas selecionadas

Artrofibrose

Nos doentes de uso compassivo, observou-se uma incidência mais elevada de artrofibrose e redução da amplitude de movimentos num subgrupo de doentes com lesão da rótula (8,2% e 13,1%, respetivamente) em comparação com lesões não rotulares (0,6% e 2,6%, respetivamente).

Hipertrofia da cartilagem

Na maioria dos 370 doentes incluídos no Programa de Uso Compassivo, utilizou-se uma membrana de colagénio em vez de um retalho perióstico para vedar o defeito. Segundo a literatura atual, a incidência de hipertrofia da cartilagem pode ser reduzida utilizando uma membrana de colagénio para cobrir o local da lesão em vez de utilizar um retalho perióstico (Gooding *et al.*, 2006; Niemeyer *et al.*, 2008). Quando se utilizou uma membrana de colagénio para vedar o local da lesão após a aplicação de ChondroCelect, a incidência de hipertrofia da cartilagem foi referida como sendo de 1,8% em comparação com os 25% no ensaio aleatorizado e controlado.

Sinovite e lesões ósseas subcondrais foram observadas em modelos animais e são possíveis riscos com a utilização de ChondroCelect.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para doenças do sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX02

Não foram realizados estudos convencionais de farmacodinâmica de ChondroCelect.

Eficácia clínica

A eficácia de ChondroCelect foi estudada num ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado (TIG/ACT/01/2000) e nos dois primeiros anos da respectiva fase de extensão de 4 anos (TIG/ACT/01/2000EXT). ChondroCelect foi comparado com a intervenção de microfractura na reparação de lesões isoladas sintomáticas da cartilagem nos côndilos femorais do joelho. 51 doentes foram tratados com ChondroCelect e 61 doentes foram tratados com microfractura. Os doentes, com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, que apresentavam uma lesão isolada sintomática da cartilagem dos côndilos femorais entre 1 e 5 cm² cumpriram os critérios de inclusão. Os doentes podiam não ter experiência anterior de tratamento ou podiam ter sido submetidos a intervenção artroscópica ou a outras reparações cirúrgicas prévias. Foram excluídos os doentes com lesão na cartilagem patelofemoral, OCD, profundidade da lesão > 0,5 cm, transplante prévio do menisco, mosaicoplastia prévia e microfractura prévia nos últimos 12 meses. Os doentes tiveram de concordar em participar ativamente num protocolo de reabilitação e programa de seguimento rigorosos.

O tempo mediano desde o início da lesão do joelho era ligeiramente mais longo no grupo de ChondroCelect do que no grupo de microfractura (2,0 anos *versus* 1,6 anos). Mais doentes no grupo de tratamento de ChondroCelect, em comparação com os doentes no grupo de microfractura, tinham sido submetidos a cirurgia prévia do joelho (88% *versus* 77%). No grupo de ChondroCelect, 77% dos doentes apresentavam um defeito no côndilo interno e 23% apresentavam um defeito no côndilo externo.

O exame histológico da biopsia de reparação aos 12 meses demonstrou uma reparação estrutural superior no grupo de ChondroCelect em comparação com o grupo de microfractura. Registou-se melhoria continuada até aos 36 meses da medida do resultado clínico KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* – pontuação da lesão do joelho e osteoartrite) em ambos os grupos de tratamento. O benefício estimado foi superior no grupo de ChondroCelect, não tendo os resultados, no entanto, atingido um significado estatístico. Neste ponto temporal, avaliaram-se 41 doentes no grupo de ChondroCelect e 49 doentes no grupo de microfractura. Os doentes com menos de 3 anos desde o início dos sintomas (n = 27 no grupo de ChondroCelect e n = 32 no grupo de microfractura) foram os que mais beneficiaram de ChondroCelect. Para o grupo com um tempo mais prolongado desde o início dos sintomas não houve diferenças aparentes entre os 2 grupos. A reintervenção na lesão tratada para delaminação do enxerto ou afrouxamento perióstico ocorreu em 2 de 51 doentes nos 36 meses após a implantação de ChondroCelect, em comparação com 7 de 61 doentes tratados com microfractura tendo em geral uma reparação insuficiente ou inadequada da cartilagem.

Após o período de seguimento de 5 anos, 37 doentes foram avaliados no grupo do ChondroCelect e 40 no braço da microfractura. Em geral, o benefício clinicamente relevante da implantação de ChondroCelect observado na linha de base após 36 meses foi mantido até 60 meses após o tratamento. Não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa nos benefícios clínicos entre o ChondroCelect e a microfractura nesse ponto temporal. No subgrupo de doentes com manifestação recente dos sintomas (< 3 anos) os benefícios clínicos de ChondroCelect sobre a microfractura foram significativamente superiores, confirmando os resultados aos 36 meses após o tratamento. Em doentes com um tempo de manifestação dos sintomas mais longo, ambos os tratamentos apresentaram resultados semelhantes. Sete doentes tratados com ChondroCelect necessitaram de nova intervenção, em comparação com 10 doentes pertencentes ao grupo da microfractura. A falha do tratamento no grupo do ChondroCelect esteve normalmente relacionada com a delaminação do enxerto.

Os doentes com lesões superiores a 5 cm² foram tratados apenas em uso compassivo. Os dados de segurança obtidos com estes doentes não indicam qualquer preocupação relativa à segurança em

particular. Prevê-se que no futuro sejam recolhidos dados clínicos adicionais em doentes com lesões de maior dimensão.

Dezasseis doentes com menos de 18 anos foram tratados com ChondroCelect em uso compassivo. Não se detectou nenhum sinal específico relativo à segurança nestes doentes. Caso se considere, com base na avaliação do benefício/risco pelo cirurgião responsável, que o tratamento de doentes com menos de 18 anos, deve ter-se especial atenção em garantir que a placa epifisária está completamente ossificada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O produto é implantado localmente.

Devido à natureza e ao uso clínico previsto de ChondroCelect, os estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não são aplicáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos de implantação de células de cartilagem expandidas em cabras e ratinhos não revelaram riscos especiais para os seres humanos.

Nos estudos em cabras, observaram-se sinais ligeiros de sinovite na maioria dos animais, incluindo os controlos às 10 semanas após a cirurgia. A inflamação resolveu-se com o tempo e os parâmetros regressaram aos níveis da situação inicial, restando apenas alguns sinais locais muito ligeiros de sinovite num número reduzido de animais. Ainda que se pense que estas reações estejam sobretudo relacionadas com a cirurgia, não pode excluir-se completamente uma potencial influência dos condrócitos expandidos.

Num estudo realizado em ovelhas, a maioria dos animais apresentou penetração das células transplantadas no osso subcondral: em dois destes casos, observou-se penetração completa na medula óssea subjacente. Este resultado poderá estar relacionado com a incapacidade de realizar uma carga progressiva em condições sem sustentação de peso pós-cirurgia nestes modelos e, por conseguinte, não pode ser inteiramente extrapolado como tal para a situação em seres humanos.

Uma variante técnica da intervenção ICA é o método de cultivar células, através do qual as células são cultivadas numa membrana de colagénio antes da implantação. Num estudo pré-clínico no modelo ortotópico de cabra, esta técnica pareceu fornecer resultados comparáveis aos da técnica Brittberg, sob a condição de que seja estabelecida uma boa fixação utilizando pontos nas extremidades da membrana de colagénio. A utilização de cola de fibrina na zona com defeito em vez de pontos para fixar o implante deu origem a um resultado global inferior, sugerindo a necessidade de existência de contacto direto das células implantadas com a zona com defeito.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (contendo aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono).

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

48 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar entre 15 °C e 25 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter o(s) frasco(s) de produto dentro do tubo tipo Falcon no recipiente externo com tampa de rosca em plástico de modo a proteger da luz e de contaminação bacteriana/fúngica.
Não expor a radiação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

ChondroCelect é fornecido sob a forma de uma dose de tratamento individual (tubo tipo Falcon), contida em 1 a 3 frascos de vidro Tipo I de 1 ml. Cada frasco contém 0,4 ml de suspensão de células de cartilagem humana autóloga e é fechado com uma rolha de borracha de clorobutilo e cápsula de alumínio.

Os frascos são colocados num tubo tipo Falcon estéril com tampa de rosca em plástico.

O tubo tipo Falcon é colocado num recipiente com tampa de rosca em plástico, juntamente com materiais cirúrgicos (uma seringa estéril de 1 ml, um cateter intravenoso de 18 G e dois exemplares de Vicryl 6.0) e um monitor de temperatura.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ChondroCelect destina-se exclusivamente a uso autólogo. Antes da implantação, faça a correspondência entre o nome do doente e a identificação do doente/dador na documentação de envio e no frasco do produto.

Antes da administração, deve ser feita a ressuspensão de ChondroCelect dando pancadas leves no frasco de modo a colocar as células novamente em suspensão.

ChondroCelect não deve ser esterilizado. Se o frasco de ChondroCelect estiver danificado ou a respectiva esterilidade tiver sido comprometida, o produto não pode ser utilizado e tem de ser enviado de volta à TiGenix.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/563/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 de Outubro de 2009

Data da última renovação: 22 de Agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tomará as medidas necessárias para garantir que o medicamento é distribuído unicamente a estabelecimentos prestadores de cuidados de saúde que cumpram os critérios enunciados no Plano de Gestão do Risco.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Sistema de farmacovigilância**

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco.

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado garantirá que, antes de o produto ser distribuído a um determinado estabelecimento prestador de cuidados de saúde, todos os cirurgiões e profissionais de saúde desse estabelecimento envolvidos no manuseamento e na administração de ChondroCelect ou dos seus componentes, bem como os envolvidos, nesse estabelecimento, no seguimento de doentes tratados com ChondroCelect, recebem formação em conformidade com o programa formativo descrito no plano de gestão do risco.

O programa formativo destinado a profissionais de saúde é constituído pelos seguintes componentes:

- Material de formação para cirurgiões
- Material de formação para profissionais de saúde
- Declaração de Consentimento Informado, a assinar pelo doente antes do tratamento com ChondroCelect.

Os materiais de formação para cirurgiões consistirão nas seguintes mensagens e componentes principais:

- Resumo das Características do Medicamento
- Intervenção de colheita de biopsia
- A lista de verificação cirúrgica a ser completada no bloco operatório imediatamente antes da primeira incisão, para confirmação do doente, do produto, do lado da incisão e do tipo de membrana biológica e de cola de fibrina a usar na intervenção
- Intervenção de implantação por artrotomia da articulação do joelho
- O protocolo de seguimento.

Os materiais de formação para profissionais de saúde consistirão nas seguintes mensagens e componentes principais:

- Resumo das Características do Medicamento
- A necessidade de seleção de dadores por meio de questionários médicos e de testes laboratoriais para a hepatite C, hepatite B, o VIH e a sífilis
- O manuseamento do material biópsico
- O manuseamento de ChondroCelect e a sua preparação para implantação
- O calendário de seguimento dos doentes
- A fisioterapia recomendada.

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem branca com tampa de rosca

1. NOME DO MEDICAMENTO

ChondroCelect 10 000 células/microlitro, suspensão para implantação .

Células autólogas de cartilagem, viáveis e caracterizadas, expandidas *ex vivo*, que expressam proteínas marcadoras específicas.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 4 milhões de células autólogas de cartilagem humana em 0,4 ml, correspondente a uma concentração de 10 000 células/microlitro.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão para implantação.

1 tubo tipo Falcon com um 1, 2 ou 3 frascos (x 0,4 ml)

Os frascos são fornecidos com materiais cirúrgicos (uma seringa esterilizada de 1 ml, um cateter IV de 18 G e duas suturas Vicryl 6.0)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para implantação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD mês AAAA} às {horas} CET

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar entre 15 °C e 25 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter o(s) frasco(s) de produto dentro do tubo tipo Falcon da embalagem exterior de plástico com tampa de rosca, para proteger da luz e contaminação bacteriana/fúngica.

Não expor a radiação radioativa (raios X).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

info@tigenix.com

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/563/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote { número do lote }

Número do doente (N.º Dt) { número do doente }

Iniciais do doente (Iniciais Dt) { iniciais do doente }

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

Tubo tipo Falcon

1. NOME DO MEDICAMENTO

ChondroCelect 10 000 células/microlitro suspensão para implantação.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD mês AAAA} às {horas} CET

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote {número do lote}
N.º Dt {número do doente}
Iniciais Dt {iniciais do doente}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1, 2 ou 3 frascos x 0,4 ml

6. OUTRAS

Apenas para utilização autóloga.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

ChondroCelect

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD mês AAAA} às {horas} CET

4. NÚMERO DO LOTE , CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote {número do lote}

N.º Dt {número do doente}

Iniciais Dt {iniciais do doente}

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,4 ml

6. OUTRAS

Apenas para utilização autóloga.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ChondroCelect 10 000 células/microlitro suspensão para implantação

Células de cartilagem autólogas, viáveis e caracterizadas, expandidas *ex vivo*, que expressam proteínas marcadoras específicas

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ChondroCelect e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ChondroCelect
3. Como utilizar ChondroCelect
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ChondroCelect
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ChondroCelect e para que é utilizado

ChondroCelect consiste em células de cartilagem autólogas em cultura. O produto é feito a partir de uma pequena amostra de células da cartilagem (uma biopsia) retiradas do joelho do doente.

- **Autólogo** significa que as próprias células do doente são usadas para fazer ChondroCelect.
- **Cartilagem** é um tecido que está presente em todas as articulações. Protege as extremidades dos ossos e permite que as articulações funcionem suavemente.

ChondroCelect é usado para reparar defeitos da cartilagem sintomáticos isolados no côndilo femoral do joelho em adultos. O defeito pode ser causado por traumatismo agudo, como uma queda. Também pode ser causado por traumatismo repetido, como resultado de excesso de peso ou devido a um apoio incorreto do peso no joelho como resultado de uma deformidade do joelho.

- O **côndilo femoral** é a extremidade do osso da coxa, que forma parte do joelho.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ChondroCelect

Não utilize ChondroCelect:

- se tem alergia a qualquer componente deste medicamento (indicados na secção 6), ou ao soro bovino.
- se sofrer de osteoartrite avançada (doença articular degenerativa) do joelho.
- tiver placa epifisária ainda não completamente ossificada.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta antes de utilizar ChondroCelect.

- Se tiver história aguda ou recente de infeções ósseas ou articulares deve adiar o tratamento até à sua recuperação documentada.

- A utilização de ChondroCelect, geralmente, não é recomendada se tiver excesso de peso (isto é, um Índice de Massa Corporal superior a 30), porque poderá comprometer o resultado do tratamento. O médico fornecer-lhe-á mais informações.
- ChondroCelect não é recomendado para a reparação de defeitos na cartilagem em outros locais para além do côndilo femoral.
- ChondroCelect deve ser implantado num joelho que, de outro modo, é considerado saudável. Tal significa que outros problemas no joelho como lesões dos ligamentos do joelho ou do menisco devem ser corrigidos antes ou durante a implantação de ChondroCelect.
- Deve retomar a atividade física de acordo com o plano de reabilitação recomendado pelo fisioterapeuta. A atividade demasiado precoce ou demasiado vigorosa pode comprometer o implante e a duração do benefício clínico do ChondroCelect.

Outros casos nos quais ChondroCelect não pode ser administrado

Mesmo que o cirurgião já tenha retirado uma pequena amostra (biopsia) de células da cartilagem necessárias para produzir o produto, é possível que não seja elegível para o tratamento com ChondroCelect. Isto ocorre se a qualidade da biopsia for insuficiente para produzir ChondroCelect ou, nalguns casos, pode acontecer não ser possível o crescimento das células em laboratório, ou as células após a expansão não cumprirem todos os requisitos de qualidade. O cirurgião será informado disso e poderá ter de escolher um tratamento alternativo para si.

Crianças e adolescentes

A utilização de ChondroCelect não é recomendada em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e ChondroCelect

Informe o seu médico ou fisioterapeuta se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A utilização segura de ChondroCelect com outros medicamentos não foi estudada.

Peça ao seu médico mais informações sobre que medicação analgésica pode tomar em segurança.

Gravidez e aleitamento

A utilização segura de ChondroCelect não foi demonstrada durante a gravidez e a amamentação.

ChondroCelect não é recomendado para mulheres grávidas ou a amamentar.

Informe o médico se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A intervenção cirúrgica terá uma grande influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A condução de veículos e a utilização de máquinas pode estar limitada durante o período de reabilitação, e as recomendações do seu médico, cirurgião ou fisioterapeuta devem ser rigorosamente seguidas durante este período.

3. Como utilizar ChondroCelect

ChondroCelect apenas pode ser prescrito e implantado por um cirurgião ortopedista num hospital. O tratamento com ChondroCelect é uma intervenção de duas etapas.

Consulta 1: avaliação do defeito da cartilagem e biopsia

Na primeira consulta, o cirurgião irá avaliar o defeito da cartilagem durante uma intervenção exploratório (artroscopia). A artroscopia é realizada através de vários pequenos cortes na pele, utilizando um endoscópio estreito (artroscópio) para visualizar o interior do joelho. Se o cirurgião decidir que o tratamento com ChondroCelect é indicado para si, irá recolher uma pequena amostra

(biópsia) de células da cartilagem do joelho. Esta amostra de cartilagem irá ser usada para produzir ChondroCelect.

Demora pelo menos quatro semanas a seleccionar e colocar as células em cultura para produzir ChondroCelect.

Consulta 2: implantação de ChondroCelect

Durante uma cirurgia de joelho aberto, as células da cartilagem são implantadas no defeito da cartilagem. Este intervenção é designado “implantação de condrocitos autólogos” (ICA). A sua finalidade é reparar o defeito, ao longo do tempo, com cartilagem saudável e funcional.

Para manter as células da cartilagem no lugar, é suturada uma membrana biológica sobre o defeito.

Reabilitação

Após a cirurgia, terá de seguir um programa de reabilitação durante cerca de um ano para o seu joelho cicatrizar bem. O médico ou fisioterapeuta fornecer-lhe-á mais informações sobre a reabilitação.

É muito importante seguir cuidadosamente as recomendações do seu médico e/ou fisioterapeuta. Se não seguir o programa de reabilitação, pode aumentar o risco de insucesso do tratamento.

Deve ter muito cuidado ao dobrar ou colocar peso sobre o joelho tratado. Durante o período de reabilitação, o nível de apoio do peso irá aumentar gradualmente, consoante o seu peso e a dimensão do defeito da cartilagem. Terá de usar uma joelheira para proteger o joelho.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou fisioterapeuta.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários da implantação de ChondroCelect consiste em efeitos secundários relacionados com a cirurgia de joelho aberto. Regra geral, estes efeitos secundários são ligeiros e desaparecem nas semanas após a cirurgia.

Pode reconhecer a maioria dos efeitos secundários relacionados com as articulações, se tiver sintomas como, por exemplo, dor, estalido, rangido, bloqueio, tumefação (inchaço), restrições à flexão e rigidez do joelho. Informe imediatamente o seu médico se detetar algum destes sintomas.

Efeitos secundários muito frequentes (afeta mais de 1 utilizador em 10) incluem: dor nas articulações (artralgia), crescimento excessivo de células da cartilagem (hipertrofia da cartilagem), sensação de crepitação ou estalido ao articular o joelho (crepitação da articulação) e tumefação (inchaço) das articulações.

Efeitos secundários frequentes (afeta entre 1 a 10 utilizadores em 100) incluem: restrição do movimento do joelho (artrofibrose, diminuição da amplitude do movimento articular, diminuição da mobilidade), quantidade excessiva de líquido articular na articulação (derrame articular), bloqueio articular, inflamação articular (artrite, bursite, sinovite), cavidade cheia de líquido no joelho (quisto ósseo, quisto sinovial), tumefação óssea, afeção nas cartilagens (condropatia), crescimento ósseo benigno (exostose), sangue numa articulação (hemartrose), instabilidade articular, rigidez articular, fragmento solto na articulação, enfraquecimento muscular (atrofia muscular, sinal de Trendelenburg), doença articular degenerativa (osteoartrite), afeção dos tendões, inflamação do tendão (tendinite), cicatrização dificultada, insucesso do tratamento, perturbação da marcha, hipersensibilidade no local da implantação, edema (inchaço) periférico, febre (pirexia), complicações pós-operatórias no local do corte (reações no local do corte), infeção do corte (incluindo erisipela), vermelhidão, crescimento

excessivo da cicatriz, comichão, dor cicatricial, desprendimento do corte, secreção do corte, desprendimento do enxerto ou membrana (complicações decorrentes do enxerto, laminação do enxerto), lesão (lesão da cartilagem, lesão da articulação), coágulo sanguíneo na veia profunda da perna (trombose da veia profunda), nódoa negra grande (hematoma), inflamação das veias superficiais (flebite), náusea (enjoo), dor ou afeção dos nervos (dores nas extremidades, neuropatia periférica, síndrome da dor regional complexa, neuropatia autonómica), síncope, apneia (falta de ar), artroscopia.

Efeitos secundários pouco frequentes (afeta entre 1 a 10 utilizadores em 1.000) incluem: ansiedade, hipersensibilidade dérmica e visual, enxaqueca, pequeno AVC (ataque isquémico transitório), gordura introduzida no sistema circulatório (embolia gorda), bloqueio e inflamação das veias (tromboflebite), bloqueio numa artéria pulmonar (embolia pulmonar), prurido (comichão) na cicatriz, dor na zona anterior do joelho (condromalacia), degenerescência do tecido do joelho (gonartrose, atrofia), desconforto, inflamação crónica (lesão granulomatosa).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou fisioterapeuta. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ChondroCelect

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco a seguir a “VAL”.

Conservar entre 15 °C e 25 °C.

Não refrigerar ou congelar.

Manter o(s) frasco(s) de produto dentro do tubo Falcon e da embalagem com tampa de rosca em plástico, para proteger da luz e contaminação bacteriana/fúngica.

Não expor a radiação.

Dado que este produto vai ser usado durante a cirurgia ao joelho, o pessoal hospitalar é responsável pela conservação correta do produto antes e após a utilização, bem como pela sua correta eliminação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ChondroCelect

- A substância ativa de ChondroCelect consiste numa dose de tratamento de células autólogas de cartilagem humana, viáveis, em frascos que contêm 4 milhões de células em 0,4 ml, correspondente a uma concentração de 10 000 células/microlitro.

- O outro ingrediente é o Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM), tamponado e esterilizado, um líquido que contém aminoácidos, vitaminas, sais e hidratos de carbono, para a conservação das células no frasco.

Qual o aspeto de ChondroCelect e conteúdo da embalagem

ChondroCelect é uma suspensão celular (um líquido) para implantação. As células são mantidas vivas dentro de um pequeno frasco esterilizado. O produto é acondicionado em várias camadas de material de acondicionamento, o que garante a esterilidade e condições de temperatura estáveis durante 48 horas, se conservado à temperatura ambiente.

Cada embalagem contém uma dose individual de tratamento que consiste entre 1 a 3 frascos, consoante o número de células necessárias para tratar a dimensão de uma determinada lesão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
TiGenix N.V.
Romeinse straat 12/2, 3001 LEUVEN
Bélgica
+32 16 39 60 60
+32 16 39 60 70
info@tigenix.com

Fabricante:
PharmaCell Cell Manufacturing Facility B.V., Urmonderbaan 20B, 6167 RD Geleen, Holanda

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Motivos para uma renovação adicional

Motivos para uma renovação adicional

Com base nos dados que foram disponibilizados desde a autorização inicial de Introdução no Mercado, o CHMP considera que o equilíbrio entre benefícios e riscos de ChondroCelect continua a ser positivo, mas considera que o seu perfil de segurança deve ser monitorizado atentamente pelos seguintes motivos:

Apenas 907 foram expostos até agora, incluindo doentes tratados com ChondroCelect dentro dos ensaios clínicos conduzidos para suportar a IM de ChondroCelect. A experiência após a comercialização relativamente ao número de doentes, ou seja, 444 doentes e a duração do seguimento continua a ser bastante limitada e não justifica a concessão de uma renovação com validade ilimitada.

O CHMP decidiu que a AIM deverá continuar a submeter RPS anuais.

Por conseguinte, com base no perfil de segurança de ChondroCelect, que requer a entrega de RPS anuais, o CHMP concluiu que a AIM deverá submeter um pedido de aplicação de renovação adicional dentro de 5 anos.