

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MACI 500 000 до 1 000 000 клетки/cm² матрица за имплантиране

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки имплантат съдържа типизирани култивирани автоложни хондроцити, в матрица (matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes).

2.1 Общо описание

Типизирани жизнеспособни автоложни хондроцити, размножени *ex vivo* експресиращи специфични за хондроцити маркерни гени, култивирани върху колагенова мембрана Тип I/III със свински произход и CE маркировка.

2.2 Качествен и количествен състав

Всяка матрица за имплантиране съдържа типизирани автоложни хондроцити върху 14,5 cm² колагенова мембрана Тип I/III, с плътност 500 000 до 1 000 000 клетки на cm², която да бъде оразмерена от хирурга, съответно на размера и формата на дефекта.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Матрица за имплантиране

Имплантатът е непрозрачна, почти бяла мембрана, с култивирани хондроцити, доставяна в 18 ml безцветен разтвор в петри.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MACI е показан за корекция на симптоматични дефекти на хрущяла на коляното по цялата му дебелина (степен III и IV по модифицираната скала на Outerbridge) с размер 3-20 cm² при възрастни пациенти със завършено скелетно развитие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

MACI е предназначен само за автоложна употреба.

MACI трябва да се прилага от хирург, специално обучен и квалифициран за употреба на MACI.

Дозировка

Количеството приложен МАСІ зависи от размера (повърхността в cm^2) на хрущялния дефект. Матрицата за имплантиране се оразмерява от лекуващия хирург според размера и формата на дефекта, за да се осигури пълно покритие на увредената зона, като се имплантира с клетъчната страна надолу. Приложената доза отговаря на 500 000 до 1 000 000 автоложни клетки/ cm^2 от матрицата за имплантиране.

Специални популации

По-възрастни хора (над 65 години)

Употребата на МАСІ в тази възрастова група не е проучвана. Употребата на МАСІ в старческа възраст при генерализирана дегенерация на хрущяла или остеоартрит не се препоръчва.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на МАСІ при деца на възраст под 18 години все още не е установена.

Липсват данни.

Начин на приложение

За имплантиране.

Дефектът трябва да бъде дебридиран само до субхондралната пластина, а не през нея. Трябва да се избягва кървене през субхондралната пластина, но ако се появи, то трябва да бъде контролирано. Подходящ хемостатичен продукт е епинефрин или фибриново лепило (вж. точка 4.5), приложено умерено направо върху точките на кървене.

Имплантиране на МАСІ се прави със стерилни хирургически техники и изисква както подготовка на дефектното легло, така и приложение на фибриново лепило върху основата и ръба на дефекта, за да се закрепят имплантатът. По преценка на хирурга може да се направят и няколко отделни абсорбируеми шева за допълнително подсибяване.

Имплантирането трябва да се последва от подходяща схема за рехабилитация (вж. точка 4.4).

За информация относно подготовката и работата с МАСІ, моля вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или свински продукти или към някой от остатъчните компоненти от производството на МАСІ, включително говежди серум и гентамицин.
- Тежък остеоартрит на коляното.
- Възпалителен артрит, възпалително ставно заболяване или некоригирани вродени нарушения на кръвосъсирването.
- Пациенти с феморална епифизна растежна костна пластина, която не е напълно затворена.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

МАСІ е автоложен имплантат и трябва да се прилага само на пациента, за когото е произведен. Имплантирането на МАСІ трябва да става при артротомия при стерилни условия. Опитът в поставянето на МАСІ в коляното чрез артроскопия е ограничен, но в същото време може да се използват артроскопски техники за прилагане на МАСІ по преценка на лекуващия лекар.

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с локални възпаления или активни инфекции на кости, стави и околната мека тъкан, трябва временно да бъдат отложени, докато се постигне документирано възстановяване.

В основното проучване с МАСІ пациентите са изключвани, ако са имали анамнеза за остеоартрит (Степен 3 или 4 по Kellgren-Lawrence) на таргетното коляно или съпровождащо възпалително заболяване.

За да се създаде благоприятна среда за оздравяване, трябва да се третират съпътстващите патологии преди или едновременно с имплантирането на МАСІ. Такива са:

- Патология на менискуса: нестабилен или разкъсан менискус, налагащ корекция, смяна или частична менисектомия. МАСІ не се препоръчва при пациенти с тотална менисектомия, освен ако липсата на менискус не може да бъде коригирана с поэтапна или едновременна менискусна присадка.
- Нестабилност на кръстната връзка: ставата не трябва да бъде прекомерно хлабава. Както предната, така и задната кръстна връзка трябва да бъдат стабилни или да бъдат реконструирани, за да се намали разпределението на силите и ротационните натоварвания в ставата.
- Деформитети: тибioфеморалната става трябва да бъде правилно подравнена. Неправилното варусно или валгусно натоварване на тибioфеморалната става може да постави на риск имплантата и трябва да бъде третирано с коригираща остеотомия или подобна процедура. При третиране на трохлеарни и пателарни дефекти, абнормната пателарна луксация трябва да бъде коригирана, преди или едновременно с имплантирането на МАСІ.

Постоперативна хемартроза се появява основно при пациенти с предразположение към кръвоизлив или лош хирургичен контрол на кръвоизлива. Хемостазната функция на пациента трябва да бъде скринирана преди операция. Тромбопрофилактика трябва да се проведе съгласно местните ръководства.

Трябва да бъдат следвани местните терапевтични ръководства относно употребата на антибиотична профилактика при ортопедични операции.

Поради ограничения опит, употребата на МАСІ в стави извън коляното не се препоръчва.

МАСІ се изпраща след валидиран бърз анализ на микробна стерилност, за да се установи отсъствието на микробен растеж. Окончателните резултати за стерилност не са готови към момента на изпращането. Ако се получат положителни резултати за стерилност, лекуващият лекар ще получи съобщение, за да се обсъди или спиране на имплантирането, или планиране на действия на базата на специфичните за пациента обстоятелства и оценка на риска.

Рехабилитация

Контролирана физиотерапия, включително ранно раздвижване, упражнения за увеличаване обема на движенията в ставата и частично натоварване се препоръчват максимално рано за подпомагане съзряването на присадката и намаляване на риска от постоперативни тромбоемболични събития и сковаване на ставата. След имплантирането пациентът трябва да следва подходящо контролирана, фазова рехабилитационна програма според препоръките на лекуващия лекар на базата на наръчника за рехабилитация при приложение на МАСІ. Това трябва да включва специална или поэтапна физическа активност, за да се сведе до минимум вероятността от фиброза на ставата и постепенно частично натоварване. Връщането към спортна активност трябва да се индивидуализира след консултация с медицински специалисти.

Случаи, при които МАСІ не може да бъде доставен

В някои случаи може да се окаже, че получените от пациента хондроцити не могат да бъдат размножени, или че критериите за освобождаване (вж. точка 6.6) не се покриват поради лошо качество на биопсията, особености на пациента или неуспешно производство. Поради това може да се окаже, че МАСІ не може да бъде доставен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фибринови лепила, съдържащи формалдехид, не трябва да се използват с МАСІ, тъй като формалдехидът е цитотоксичен за хондроцитите.

При препоръчвана перорална употреба на болкоуспокояващо лекарство за облекчаване на постоперативната болка, вътреставното приложение на аналгетици не се препоръчва, тъй като при проучвания са установени нежелани реакции върху ставния хрущял и хондроцитите при експозиция.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от експозицията по време на бременност. Конвенционалните проучвания на репродуктивната токсичност и токсичността върху развитието не се считат за релевантни, като се има предвид характера и клиничната употреба на лекарствения продукт. Като се вземе предвид локалният характер на лекарствения продукт, нежелани реакции от МАСІ върху бременността не се очакват. Но тъй като МАСІ се имплантира с помощта на инвазивни хирургически техники, не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Няма данни от употребата на МАСІ при кърмене. Като се вземе предвид локалният характер на продукта, нежелани реакции от МАСІ върху кърменето не се очакват. Но тъй като МАСІ се имплантира с помощта на инвазивни хирургически техники, трябва да се вземе решение дали да се продължи с кърменето, като се вземе предвид ползата от лечението за жената и риска за новороденото.

Фертилитет

Няма данни за възможни ефекти на лечението с МАСІ върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради хирургическия характер на подлежащата процедура, имплантирането на МАСІ повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. По време на периода на рехабилитация, последващ лечението с МАСІ, пациентите трябва да се консултират със своя лекар и да следват дадените им съвети.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

На базата на експозицията на над 6 000 пациенти на лечение на коляното с МАСІ, усложненията може да са свързани с процедурата на артротомия, общи усложнения свързани с хирургическата интервенция, друга патология на коляното (като патология на връзките и на менискуса) или с извършването на биопсията. Усложнения, свързани с операция на коляното, като цяло може също да включват дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Други усложнения се определят като причинно свързани с МАСІ. Установени са следните важни рискове, свързани или с МАСІ или с периперативни усложнения:

Свързани с МАСІ:

- Симптоматична хипертрофия на присадката
- Деламиниране на присадката (пълно или частично, възможно водещо до поява на „ставна мишка” или отхвърляне на присадката)

Периоперативни усложнения, свързани с хирургическата интервенция на коляното:

- Хемартроза
- Артрофиброза
- Локализирано възпаление в мястото на операцията
- Локализирана инфекция в мястото на операцията
- Тромбоемболични събития

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота. Групирането по честота се определя съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Инфекциозен артрит Ранева инфекция Локализирана инфекция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артофиброза Синовит Тендонит Хемартроза Артралгия Ставен излив Ставен оток Ставна скованост Костен оток Намален обем на движение в ставата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Възпаление Хипертермия Пирексия Оток на мястото на имплантиране
Изследвания		Повишен С-реактивен протеин
Нараняване, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Деламиниране на присадката Усложнения, свързани с присадката Хипертрофия на присадката	Загуба на присадката Хрущялна травма

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Деламиниране на присадката:

Деламинирането на присадката означава разхлабване, частично или пълно, на присадката спрямо субхондралната кост и от околния хрущял. Пълното деламиниране на присадката е сериозно усложнение и пациентът може да получи блокиране, болка и оток след остра дисторзия на коляното.

Рискови фактори за деламиниране на присадката са, без да се ограничават до, лошо подбран пациент, лошо придържане към препоръчаната хирургическа техника, неуспешно третиране на съпътстващите патологии, несъблюдаване на протокола за рехабилитация или постоперативна травма на коляното.

Хипертрофия на присадката:

Симптоматична хипертрофия на присадката е усложнение, което може да настъпи при МАСІ.

Симптомите могат да включват скованост или болка. Няма известни рискови групи или специфични рискови фактори за хипертрофия на присадката при пациенти, лекувани с МАСІ. При такива пациенти може да се наложи дебридан на хипертрофиралата тъкан чрез артроскопия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Неприложимо

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболявания на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX02

Клинични фармакологични проучвания при MACI не са провеждани. Съществуващите за момента клинични и неклинични доказателства показват, че нанасянето на автоложни хондроцити върху колагенната мембрана подпомага пролиферацията и редиференциацията на култивираните клетки и може да доведе до синтез на хиалиноподобна хрущялна възстановяваща тъкан.

MACI е проучен в паралелно, рандомизирано, отворено изпитване със 144 пациенти с огнищни хрущялни дефекти на коляното Степен III или IV по Outerbridge, с размер 3-20 cm² (медиана 4 cm²). MACI получават 72 пациенти и 72 са лекувани с микрофрактура. Медианата на възрастта на пациентите е 34 до 35 години (възрастов диапазон: 18 до 54) и средният индекс на телесна маса е 26. По-голямата част от пациентите вече са претърпели поне 1 ортопедична операция на коляното. MACI превъзхожда процедурата с микрофрактура по отношение облекчаване на болката и подобряване на функцията по скалата на KOOS (Оценка на скората за увреждане на коляното и остеоартрит, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score - KOOS). Вижте честотата на отговор в Таблица 1 по-долу.

Лечението е неуспешно при 4 пациенти в рамото на лечение с микрофрактура, срещу един в рамото на лечение с MACI. Не са наблюдавани значими разлики по отношение на структурните маркери на хрущялно възстановяване между двете рамена, според общата оценка на хистологичните скорове за биопсия на Международната Асоциация за Хрущялна Корекция (International Cartilage Repair Society, ICRS) II, и оценката на скоровете за запълване на дефекта, направена с ЯМР.

Таблица 1: Честота на отговор по KOOS*: Пълен анализ на популацията

n (%)	MACI N=72	Микрофрактура N=72	р- стойност
Визита 10 (Седмица 104) стратификация по център			
Отговорили	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Неотговорили	9 (12,50)	20 (27,78)	
Липсващи за оценка	0	3 (4,17)	
Визита 10 (Седмица 104) нестратифицирани			
Отговорили	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Неотговорили	7 (9,72)	18 (25,00)	
Липсващи за оценка	3 (4,17)	6 (8,33)	

*Честота на отговор по KOOS: Отговорили са тези, при които има подобрение в оценката на скората за увреждане на коляното и остеоартрит спрямо изходно ниво от минимум 10 точки по скала от 100 точки.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MACI при педиатрични пациенти от затваряне на феморалната епифизна растежна костна пластина до 18 годишна възраст. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Типични клинични фармакокинетични (ADME) проучвания при MACI не са провеждани. Фармакокинетичното поведение на MACI се свързва с резорбцията на колагенната мембрана, протеолитичен процес, осъществяван от клетките в близост до дефекта. Мембраната се резорбира за няколко месеца след имплантирането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на имплантиране на MACI при зайци и коне.

Неклиничните *in vitro* проучвания показват, че колагеновата мембрана е нецитотоксична, немутагенна, нереактивна (при краткосрочна и дългосрочна имплантация), несенсибилизираща, с незначително дразнене и нетоксична (остра системна).

Проучване върху зайци показва, че 3 месеца след имплантирането се откриват минимален брой възпалителни клетки в областта на дефекта, с вариабилна хондрогенеза. При проучване върху коне, признаци на лек възпалителен отговор, характеризиращ се с леко повишение на обема на синовиалната течност и леко лимфоидно струпване в синовиума, се наблюдават на 3-ия месец. На 6-ия месец тези сигнали отшумяват, което води до нормален синовиален вид. Няма индикации за голяма възпалителна реакция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Среда на Игъл, модифицирана от Дюлбеко (Dulbecco's Modified Eagles Medium, DMEM; калциев хлорид, безводен, феринитрат.9H₂O, калиев хлорид, магнезиев сулфат, безводен, натриев хлорид, натриев бикарбонат, калиев дихирогенфосфат.H₂O, D-глюкоза, L-аргинин.HCl, L-цистин.2HCl, L-глутамин, глицин, L-хистидин.HCl.H₂O, L-изолевцин, L-левцин, L-лизин.HCl,

L-метионин, L-фенилаланин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин.2Na.2H₂O, L-валин, D-калциев пантотенат, холинов хлорид, фолиева киселина, i-инозитол, ниацинамид, рибофлавин, тиамин.HCl, пиридоксин.HCl) с 4-(2-хидроксиетил)пиперазин-1-етансулфонова киселина, натриева сол (HEPES), коригирана за рН с HCl или NaOH и за осмолалитет с NaCl.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Дръжте MACI в картонената опаковка, до готовност за употреба. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Съхранявайте транспортната кутия на място с температура под 37°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални изисквания за употреба, приложение или имплантиране

MACI се изпраща в специално, стерилно, запечатано, прозрачно полистиреново петри.

Всяко петри съдържа 1 матрица за имплантиране, фиксирана в него чрез зелен поликарбонатен х-пръстен и е затворен със зелен поликарбонатен капак за транспортиране.

Всяко петри е запечатано в облъчена с гама лъчи пластмасова торбичка.

MACI се доставя в 1 до 2 петрита, които са поставени в устойчива на 95 kPa торбичка (външен сак) с абсорбиращ материал за транспорт.

Опаковката е поставена във външна картонена опаковка, изолирана с гел опаковки при условия на околната среда.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При първата процедура се взема проба от здрава хрущялна тъкан (биопсия) от засегнатата става чрез артротомия или артроскопия.

Биопсията ще бъде изпратена в центъра за обработка на клетките. Там хрущялните клетки се отглеждат асептично в култура, където се размножават, след което се поставят в стерилна, получена от свине, маркирана с CE, колагенова мембрана тип I/III за получаване на MACI. MACI се освобождава след успешни резултати от анализи, които оценяват жизнеността на хондроцитите, тяхната идентичност, потентност, минимален клетъчен брой, ендотоксини, стерилност преди освобождаването и микоплазми.

MACI се изпраща в лечебното заведение. Тогава MACI се имплантира в хрущялния дефект на засегнатата става чрез втора процедура. MACI имплантатът се закрепя в мястото с фибриново лепило.

Времето между вземането на биопсията и имплантирането на MACI може да варира в зависимост от логистичните фактори в допълнение към качеството и броя на клетките, получени при биопсията. Минималното време е 6 седмици; клетките могат също да бъдат дълбоко замразени и съхранени за до 24 месеца, докато бъде определена датата за операцията.

Хирургът ще организира датата за имплантиране на МАСІ след консултация с Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) или от локалния му представител. В редки случаи ПРУ няма да може да произведе МАСІ имплантат от наличните клетки. Ако това се случи, хирургът ще посъветва пациента какво е най-добре да прави.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят като хирургически отпадъци в съответствие с местните изисквания.

За повече информация, моля прочетете Наръчника за хирургическа техника.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 К

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/847/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 юни 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание, предназначен за употреба в определени специализирани звена (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще съгласува съдържанието и доставянето на програма за обучение с националните компетентни власти, преди пускането на пазара на МАСІ в съответната държава членка. ПРУ трябва да подsigури, преди доставянето на продукта на определено лечебно заведение, че всички хирурзи и други медицински специалисти, които имат отношение към работата с МАСІ или неговите компоненти или приложението им, както и тези, които участват в проследяването на пациентите лекувани с МАСІ в лечебното заведение, да получат пакет с материали за обучение.

ПРУ трябва да осигури проследяемост на всеки имплантат като използва поставяне на уникални номера за идентификация на всяка биопсия (Идент. № на биопсия), мембрана и краен продукт МАСІ (Идент. № на ПРУ), както е описано в плана за управление на риска.

Пакетът с материали за обучение на медицинските специалисти, трябва да включва следните компоненти:

- Кратка характеристика на продукта
- Материал за обучение по хирургическите процедури
- Материал за обучение за съответното проследяване

Материалът за обучение за хирурзи и други медицински специалисти, участващи в хирургическото лечение на пациенти, получаващи МАСІ, трябва да включва следните основни послания:

- Ръководство за подбор на подходящи пациенти за лечение с МАСІ и колко е важно използването на МАСІ само за одобреното показание
- Значението на това да се обясняват на пациентите:
 - рисковете, свързани с хирургическите процедури и МАСІ
 - необходимостта от клинично проследяване
 - необходимостта от рехабилитация след корекция на ставния хрущял
- Необходимостта от скрининг на донорите с използване на въпросници за пациентите и лабораторни изследвания за хепатит С, хепатит В, HIV и сифилис
- Подробности по вземане на биопсията, съхраняването и работата с взетата биопсия
- МАСІ е автоложен продукт и трябва да се прилага единствено на пациента, от който е взета биопсията. Подробности за получаването, съхранението и работата с МАСІ и неговата подготовка за имплантиране, включително кръстосана проверка на информацията за пациента и идент. № на биопсията и идент. № на продукта МАСІ
- Подробности по процедурата за имплантиране
- Подробности за подходящите начини за изхвърляне на остатъците от имплантата МАСІ или неизползвани имплантати МАСІ
- Подробности за разпознаването на признаците и симптомите на важни идентифицирани или потенциални рискове, свързани с продукта
- Подробности за клиничното проследяване

Материалите за обучение на медицинските специалисти, участващи в проследяването на пациенти лекувани с МАСІ, трябва да включват следните основни послания:

- Необходимостта от рехабилитация след коригиране на ставния хрущял
- Подробности за разпознаването на признаците и симптомите на важни идентифицирани или потенциални рискове, свързани с продукта
- Подробности от програмата за рехабилитация

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МАСІ 500 000 - 1 000 000 клетки/cm² матрица за имплантиране
Типизирани култивирани автоложни хондроцити, в матрица

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни хондроцити върху 14,5 cm² колагенова мембрана тип I/III, с плътност 500 000 до 1 000 000 клетки на cm².

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Други съставки:

Среда на Игъл, модифицирана от Дюлбеко (DMEM) с 4-(2-хидроксиетил)пиперазин-1-етансулфонова киселина, натриева сол (HEPES)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Матрица за имплантиране.

1 до 2 матрици за имплантиране.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За имплантиране.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се съхранява под 37°C в картонената опаковка, до готовност за употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всички разляти или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят като хирургически отпадни материали в съответствие с местната практика.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 K

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/847/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида: {Партиден №}
Биопсия: {Биопсия №}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПЕТРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

МАСІ 500 000 - 1 000 000 клетки/cm² матрица за имплантиране

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {Партиден №}

Пациент: (име - дата на раждане {ДД Ммм ГГГГ})

Биопсия: {Биопсия №}

Матрица: 1/1

Матрица: 1/2

Матрица: 2/2

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 матрица за имплантиране.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя
MACI 500 000 до 1 000 000 клетки/cm² за имплантиране

Типизирани култивирани автоложни хондроцити, в матрица
(Matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, хирург или физиотерапевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, хирург или физиотерапевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Виж точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MACI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MACI
3. Как да използвате MACI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MACI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MACI и за какво се използва

MACI се използва при възрастни за корекция на хрущялни дефекти на колянната става. Хрущялът е тъкан, която се намира във всяка става на тялото; той предпазва краищата на костите и създава условия за гладкото функциониране на ставите.

MACI е имплантат, състоящ се от колагенова свинска мембрана (получена от прасета), която съдържа Вашите собствени хрущялни клетки (наречени автоложни хондроцити) и се имплантира в ставата на Вашето коляно. „Автоложни“ означава, че се използват Ваши собствени клетки, които са взети от Вашето коляно (чрез биопсия) и са отглеждани извън тялото.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MACI

НЕ използвайте MACI ако:

- сте алергични към някоя от съставките на MACI (изброени в точка 6), или свински продукти (получени от прасета), говежди серум (белтък получен от крави) или гентамицин (антибиотик);
- имате тежък остеоартрит на коляното (заболяване на ставите с болка и подуване);
- имате в момента възпалителен артрит или възпалително ставно заболяване на коляното;
- имате известно некоригирано нарушение на кръвосъсирването;
- имате растежна пластина на коляното, която не е напълно затворена.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият МАСІ имплантат е произведен специално за Вас и не може да бъде поставян на друг пациент.

МАСІ трябва да се имплантира в сравнително здрава става. Това означава, че други проблеми на ставата трябва да се коригират преди или по време на имплантирането на МАСІ.

Ако имате внезапна поява или анамнеза за **костни или ставни инфекции**, Вашето лечение с МАСІ трябва временно да се отложи, докато лекарят Ви не прецени, че сте се възстановили.

Уведомете Вашия лекар или хирург, ако знаете, че имате предразположение към кървене или лош контрол на кървенето, след хирургични процедури.

Може също да Ви бъдат дадени антибиотици или болкоуспокояващи за потискане на някои от нежеланите реакции.

Важно е да спазвате точно програмата за рехабилитация, препоръчана от Вашия лекар. Моля, обсъдете с Вашия лекар или физиотерапевт кога да започнете отново специфични физически активности.

Вашият хирург ще Ви даде повече информация за всякакви специални съображения, относно Вашия конкретен случай.

Други ситуации, при които МАСІ не може да бъде приложен

Дори хирургът вече да е взел малка проба хрущялни клетки (биопсия), необходима за производството на имплантата МАСІ, **възможно е Вие да не сте подходящи за лечение с МАСІ.**

Това става, когато:

- биопсията не е достатъчно качествена, за да се произведе МАСІ за Вас;
- клетките не могат да се култивират в лабораторията;
- получените клетки не отговарят на всички критерии за качество.

В такива ситуации, Вашият хирург ще бъде уведомен и може да се наложи да Ви избере алтернативно лечение.

По-възрастни хора

Употребата на МАСІ не се препоръчва при пациенти на възраст над 65 години, които имат генерализирана дегенерация на хрущяла или остеоартрит (заболяване на ставите с болка и подуване).

Деца и юноши

Употребата на МАСІ не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и МАСІ

Моля, информирайте Вашия лекар, хирург или физиотерапевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Попитайте Вашия лекар или хирург за повече информация относно това, кое болкоуспокояващо лекарство можете да използвате безопасно. Прилагането на болкоуспокояващи в ставата не се препоръчва.

Бременност и кърмене

Безопасната употреба на МАСІ не е демонстрирана по време на бременност или кърмене. МАСІ не се препоръчва за бременни жени.

Моля, информирайте Вашия лекар или хирург, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Посъветвайте се с Вашия лекар или хирург, ако кърмите. В зависимост от Вашата конкретна ситуация, Вашият лекар или хирург ще Ви посъветва дали да продължите да кърмите или не.

Шофиране и работа с машини

Хирургическата процедура ще повлияе в значителна степен способността Ви за шофиране и работа с машини.

Шофирането и работата с машини могат да бъдат ограничени в периода на рехабилитация, а съветите на Вашия лекар, хирург или физиотерапевт трябва да бъдат строго спазвани през този период.

3. Как да използвате МАСІ

МАСІ трябва да се имплантира само от хирурзи, които са специално обучени за този вид хирургия.

Малко количество кръв (4 ml) ще Ви бъде взета от квалифициран специалист за изследване.

Ще трябва да преминете през **две хирургически процедури**, за да получите това лечение:

1. При първата процедура се взема проба от здрави хрущялни клетки (биопсия) от Вашата става чрез **артротомия** или **артроскопия**. Вашият хирург ще Ви обясни какво представляват процедурите на артротомия и артроскопия.

Биопсията ще бъде изпратена в центъра за обработка на клетките. Там хрущялните клетки се култивират асептично (без микроби) в култура, където броят им се увеличава, след което се поставят в стерилна колагенова мембрана за получаване на МАСІ.

2. Окончателният имплантат МАСІ ще бъде изпратен обратно на хирурга. Тогава МАСІ се имплантира в хрущялния дефект на Вашата става чрез втора процедура. МАСІ се закрепя в мястото с **фибриново лепило**. Фибриновото лепило е вид лепило, направено от човешки протеини, участващи в процеса на кръвосъсирване.

Продължителността на времето между Вашата биопсия и имплантирането на МАСІ може да варира в зависимост от датата на процедурата, качеството и броя на клетките, получени при биопсията. Средно това е 6 седмици; но все пак клетките могат да бъдат замразени и съхранявани до 2 години, докато заедно с хирурга не определите подходяща дата за операция. Вашият хирург ще организира датата на имплантиране.

В редки случаи центърът за обработка на клетките, няма да може да произведе МАСІ от Вашите клетки. Ако това се случи, Вашият хирург ще Ви посъветва какво е най-добре да правите.

Вашият лекар ще обсъди с Вас специфичната програма за рехабилитация, която се провежда след Вашата операция.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, МАСІ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато получите МАСІ може да изпитате нежелани реакции скоро след имплантирането. Те постепенно преминават с времето.

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства за да Ви помогне да потиснете нежеланите реакции (вж. точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Усложненията може да са свързани с МАСІ или с хирургическата процедура, или и с двете. Усложненията свързани с операция на коляното по принцип може да включват дълбока венозна тромбоза (кръвен съсирек в дълбока вена) и белодробна емболия (кръвен съсирек в белите дробове, поради запушване на белодробна артерия). **Ако имате някое от следните оплаквания, моля, незабавно се обадете на Вашия лекар**, тъй като те може да бъдат симптоми на кръвосъсирването:

- затруднено дишане, болка в гърдите и сърцебиене
- оток на крака, болка и зачервяване на крака

Рискове при имплантиране на МАСІ:

Следните **нечести** нежелани реакции може да засегнат до 1 на 100 души:

- прекомерно разрастване на хрущяла.
- присадката може да се отлепи напълно или частично от дефекта на ставата. Може да Ви се наложат допълнителни операции за корекция на това

Рискове при артротомия или артроскопия, или МАСІ

Всички хирургически процедури са съпроводени с определен риск. Вашият хирург може да Ви обясни това.

Следните **редки** нежелани реакции могат да засегнат до 1 на 1 000 души:

- инфекция
- възпаление
- постоперативна болка
- кръвене в ставата
- скованост/изтръпване на ставата
- оток на ставата
- висока температура

Вашият хирург или анестезиолог ще Ви обясни рисковете при процедурите, както и допълнителните специфични рискове, които се отнасят за Вас във връзка с Вашата история на заболяването и настоящо здравословно състояние.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, хирург или физиотерапевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате МАСІ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте МАСІ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и петрито след EXP.

Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се съхранява под 37°C в картонената опаковка, до готовност за употреба.

МАСІ трябва да се използва до 6 дни след датата на освобождаване.

Всички разляти или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят като хирургически отпадъчни материали в съответствие с местната практика.

Тъй като продуктът ще се използва при операция на коляното, болничният персонал е отговорен за правилното съхраняване на продукта както преди, така и след употреба, както и за правилното изхвърляне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа МАСІ

Активното вещество на МАСІ се състои от жизнеспособни автоложни човешки хрущялни клетки върху 14,5 cm² колагенова мембрана Тип I/III, с плътност между 0,5 и 1 милион клетки на cm².

Другите съставки са: среда на Игъл, модифицирана от Дюлбеко (DMEM) с 4-(2-хидроксиетил)пиперазин-1-етансулфонова киселина, натриева сол (HEPES).

Как изглежда МАСІ и какво съдържа опаковката

Имплантатът е непрозрачна, почти бяла мембрана, доставяна в 18 ml безцветен разтвор в петри.

Притежател на разрешението за употреба

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 К,

Производител

Genzyme Biosurgery ApS, Oliefabriksvej 51B, DK-2770 Kastrup, Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

При първата процедура се взема проба от здрави хрущялни клетки (биопсия) от засегнатата става чрез артротомия или артроскопия.

Биопсията ще бъде изпратена в центъра за обработка на клетките. Там хрущялните клетки се култивират асептично в култура, където броят им се увеличава, след което се поставят в стерилна колагенова мембрана за получаване на МАСІ.

МАСІ се изпраща обратно на хирурга. Тогава МАСІ се имплантира в хрущялния дефект на засегнатата става чрез втора процедура. МАСІ имплантатът се закрепя в мястото с фибриново лепило.

Времето между вземането на биопсията и имплантирането на МАСІ имплантата може да варира в зависимост от логистичните фактори, качеството и броя клетките, получени при биопсията. Средно това е 6 седмици; но все пак клетките могат да бъдат и дълбоко замразени и съхранявани до 2 години, докато хирургът и пациентът съвместно не определят подходяща дата за операция.

Хирургът ще организира датата за имплантиране след консултация с Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) или локалния му представител. В редки случаи ПРУ няма да може да произведе МАСІ имплантат от наличните клетки. Ако това се случи, хирургът ще посъветва пациента какво е най-добре да прави.

За повече информация моля, прочетете Наръчника за хирургическа техника.