

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Implantační matrice MACI 500 000 až 1 000 000 buněk/cm²

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje charakterizované autologní kultivované chondrocyty nasazené na matrici.

2.1 Obecný popis

Charakterizované životaschopné autologní chondrocyty expandované *ex vivo* exprimující markerové geny specifické pro chondrocyty, nasazené na membránu z kolagenu typu I/III z prasete s označením CE.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna implantační matrice se skládá z charakterizovaných autologních chondrocytů na membráně z kolagenu typu I/III o velikosti 14,5 cm², o hustotě 500 000 až 1 000 000 buněk na cm², kterou chirurg upraví podle velikosti a tvaru defektu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantační matrice.

Implantát se skládá z neprůhledné téměř bílé membrány s nasazenými chondrocyty, dodávané v 18 ml bezbarvého roztoku v misce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Implantát MACI je indikován k reparaci symptomatických hlubokých defektů chrupavky kolene (stupeň III a IV na modifikované Outerbridgově stupnici) o rozměru 3 – 20 cm² u dospělých pacientů se zralým skeletem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Implantát MACI je určen pouze pro autologní použití.

Implantace MACI musí být provedena chirurgem speciálně vyškoleným a kvalifikovaným v používání implantátu MACI.

Dávkování

Množství implantovaného implantátu MACI závisí na velikosti (povrchu v cm²) defektu chrupavky. Ošetřující chirurg velikost implantační matrice upraví podle velikosti a tvaru defektu, aby zajistil, že je poškozená oblast zcela zakryta, a implantuje ji stranou s nasazenými buňkami směřující dolů. Aplikovaná dávka odpovídá 500 000 až 1 000 000 autologních buněk/cm² implantační matrice.

Zvláštní populace

Starší osoby (nad 65 let)

Použití implantátu MACI nebylo u této věkové skupiny zkoumáno. Použití implantátu MACI u starších osob s generalizovanou degenerací chrupavky nebo osteoartritidou se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost MACI u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Pro implantaci.

Lůžko defektu má být zbaveno zbytků poškozené chrupavky a tkání pouze k subchondrální kosti, nikoli skrze ni. Krvácení ze subchondrální kosti by se mělo předcházet, ale pokud k němu dojde, musí být zastaveno. Epinefrin nebo fibrinové (tkáňové) lepidlo (viz bod 4.5), aplikované šetrně přímo do místa krvácení, představuje vhodné hemostatikum.

Implantace MACI se provádí pomocí sterilních chirurgických metod a vyžaduje přípravu lůžka defektu a aplikaci fibrinového lepidla do spodiny a na okraje defektu, aby byl implantát pevně zasazen. Dle uvážení chirurga lze použít i několik přerušovaných samovstřebávacích stehů k většímu zabezpečení implantátu. Po implantaci má následovat vhodný rehabilitační plán (viz bod 4.4).

Více informací o přípravě a manipulaci s implantátem MACI je uvedeno v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na prasečí produkty nebo na kterékoli reziduum přenesené z výroby implantátu MACI, včetně bovinního séra, a na gentamycin.
- Závažná osteoartritida kolene.
- Zánětlivá artritida, zánětlivé kloubní onemocnění nebo neléčené vrozené poruchy krevní srážlivosti.
- Pacienti s růstovou epifyzární ploténkou stehenní kosti, která není úplně uzavřená.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

MACI je autologní implantát, který smí být implantován pouze pacientovi, pro kterého byl vyroben. Implantace MACI má být provedena během artrotomie za sterilních podmínek. Existují pouze omezené zkušenosti s implantací MACI do kolene prostřednictvím artroskopie, nicméně artroskopické metody lze k implantaci MACI použít dle uvážení ošetřujícího lékaře.

Opatření pro použití

Implantace MACI u pacientů s lokálními záněty nebo aktivními infekcemi v kosti, kloubu a okolní tkáni by měla být dočasně odložena, dokud nedojde ke zdokumentovanému zotavení.

V pilotní studii s implantátem MACI byli z účasti ve studii vyřazeni pacienti s anamnézou osteoartritidy (stupeň 3 nebo 4 dle Kellgrena a Lawrence) v cílovém kolenním kloubu nebo se souběžným zánětlivým onemocněním.

K vytvoření příznivého prostředí pro hojení musí být před implantací MACI nebo během ní léčeny souběžné patologické stavy. Mezi ně patří:

- Patologický stav menisku: nestabilní nebo natržený meniskus vyžaduje reparaci, výměnu nebo parciální meniskektomii. Implantace MACI se nedoporučuje u pacientů s totální meniskektomií, pokud odstraněný meniskus nelze nahradit postupnou nebo současnou implantací štěpu menisku.
- Nestabilita křížového vazů: kloub nemá projevovat zvýšenou uvolněnost. Přední a zadní křížové vazy mají být stabilní nebo se má provést jejich plastika, aby se snížila sřížná síla a rotační tlak napříč kloubem.
- Špatné postavení kloubu: tibiofemorální kloub má být správně postaven. Abnormální varózní či valgózní zatížení tibiofemorálního kloubu může ohrozit implantát a musí být vyřešeno korektivní osteotomií nebo podobným zákrokem. Při léčbě trochleárních a patelárních defektů musí být před implantací MACI nebo během ní provedena korekce nestability česky.

Pooperační hemartróza vzniká především u pacientů s predispozicí ke krvácení nebo při špatné kontrole pooperačního krvácení. Pacientovy hemostatické funkce se musí před operací vyšetřit. Tromboprofylaxe se musí použít v souladu s místními směrnicemi.

Musí se dodržovat místní léčebné směrnice týkající se použití antibiotické profylaxe během ortopedické operace.

V důsledku omezených zkušeností se použitím implantátu MACI nedoporučuje u jiných kloubů než kolenních.

Implantáty MACI se dodávají po provedení validované rychlé analýzy mikrobiální sterility na stanovení nepřítomnosti mikroorganismů. Konečné výsledky testu sterility nejsou k dispozici během přepravy. Pokud budou výsledky pozitivní, bude kontaktován ošetřující lékař, se kterým bude projednáno buď zrušení implantace, nebo další postup podle situace jednotlivých pacientů a posouzení rizika.

Rehabilitace

Doporučuje se co nejdříve kontrolovaná fyzioterapie, včetně včasné mobilizace, cviků pro obnovení a udržení rozsahu pohybu a částečného zatížení nohou, což podporuje zrání štěpu a snižuje riziko pooperačních tromboembolických příhod a ztuhnutí kloubů. Po implantaci má pacient absolvovat vhodný kontrolovaný rehabilitační program rozdělený do fází dle doporučení ošetřujícího lékaře vycházejícího z manuálu rehabilitační terapie MACI. To by mělo zahrnovat specifikovanou nebo postupnou fyzickou

aktivitu ve snaze minimalizovat pravděpodobnost artrofibrózy a pozvolné částečné zatížení nohou. Návrat ke sportovním aktivitám by měl být uzpůsoben stavu pacienta po konzultaci se zdravotnickými pracovníky.

Případy, při kterých implantát MACI není možné poskytnout

V některých případech může dojít k tomu, že zdrojové chondrocyty pacienta neexpandují, nebo že kritéria pro propouštění implantátů (viz bod 6.6) nejsou splněna v důsledku špatné kvality bioptického vzorku, charakteristik pacienta nebo chyby ve výrobě. Na základě výše uvedených důvodů nebude možné implantát MACI dodat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při implantaci MACI nesmí být použita fibrinová lepidla obsahující formaldehyd, protože formaldehyd je pro chondrocyty cytotoxický.

Zatímco k pooperační úlevě od bolesti se doporučují perorální analgetika, intraartikulární podání analgetik se nedoporučuje, neboť studie prokázaly nežádoucí účinky na kloubní chrupavku a chondrocyty při expozici analgetikům.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje týkající se expozice během těhotenství jsou omezené. Konvenční studie reprodukční a vývojové toxicity se nepovažují za významné, uvážíme-li povahu a určené klinické použití léčivého přípravku. Vzhledem k umístění léčivého přípravku v těle se neočekávají nežádoucí účinky implantátu MACI na těhotenství. Nicméně, jelikož bude implantát MACI implantován pomocí invazivních chirurgických metod, nedoporučuje se během těhotenství.

Kojení

Údaje o použití implantátu MACI během kojení nejsou k dispozici. Vzhledem k umístění přípravku v těle se neočekávají nežádoucí účinky implantátu MACI na kojené dítě. Nicméně, jelikož bude implantát MACI implantován pomocí invazivních chirurgických metod, musí být rozhodnuto o tom, zdali přerušit kojení, přičemž je nutno uvážit přínos léčby pro ženu a riziko pro dítě.

Fertilita

Údaje o možných účincích implantátu MACI na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V důsledku chirurgické povahy základního výkonu má implantace MACI výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během období rehabilitace po provedení implantace MACI se mají pacienti obrátit na svého ošetřujícího lékaře a dodržovat jeho pokyny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Na základě expozice léčbě spočívající v implantaci kolenního implantátu MACI u více než 6 000 pacientů se komplikace mohou pojít s artrotomií, celkovými komplikacemi souvisejícími s chirurgickým zákrokem, jiným patologickým stavem kolene (jako je patologický stav vazů nebo menisků) nebo s odběrem bioptického vzorku. Komplikace spojené s operací kolene obecně mohou zahrnovat také hlubokou žilní

trombózu a plicní embolii. Ostatní komplikace byly identifikovány jako příčinně související s MACI. Byla identifikována následující významná rizika spojená buď s MACI, nebo perioperačními komplikacemi:

Rizika spojená s MACI:

- symptomatická hypertrofie štěpu
- delaminace štěpu (kompletní nebo parciální, která může vést k volným částčkám v kloubu nebo selhání štěpu)

Perioperační komplikace spojené s chirurgickým zákrokem v koleni:

- hemartróza
- artrofibróza
- lokalizovaný zánět v místě chirurgického zákroku
- lokalizovaná infekce v místě chirurgického zákroku
- tromboembolické příhody

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třída orgánových systémů	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		infekční artritida infekce rány lokalizovaná infekce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artrofibróza synovitida tendinitida hemartróza artralgie výpotek v kloubu otok kloubu ztuhlost kloubu otok kostí snížený rozsah pohybu kloubu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		zánět hypertermie pyrexie otok v místě implantace
Vyšetření		zvýšení C-reaktivního proteinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	delaminace štěpu komplikace spojené se štěpem hypertrofie štěpu	ztráta štěpu poranění chrupavky

Popis vybraných nežádoucích účinků

Delaminace štěpu:

Delaminace štěpu se týká buď částečného nebo úplného uvolnění štěpu ze subchondrální kosti a z okolní chrupavky. Totální delaminace štěpu je závažná komplikace a pacient při ní může pociťovat zablokování, bolest a otok po akutní distorzi kolene.

Rizikové faktory delaminace štěpu mohou mimo jiné zahrnovat špatný výběr pacienta, špatné dodržování doporučených chirurgických metod, selhání léčby souběžných patologických stavů, špatné dodržování rehabilitačního protokolu nebo pooperační trauma kolene.

Hypertrofie štěpu:

Při použití implantátu MACI se může vyskytnout symptomatická hypertrofie štěpu jako komplikace metody.

Příznaky mohou zahrnovat zadrhávání nebo bolest. U pacientů léčených přípravkem MACI nejsou známy žádné rizikové skupiny ani specifické rizikové faktory pro hypertrofii štěpu. U pacientů může být zapotřebí artroskopicky odstranit zbytky hypertrofované tkáně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neuplatňuje se.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, ATC kód: M09AX02

Klinické farmakologické studie u MACI nebyly prováděny. Současné klinické a neklinické důkazy nasvědčují tomu, že dodání autologních chondrocytů na kolagenové membráně podporuje proliferaci a rediferenciaci nasazených buněk, a může vést k syntéze náhradní tkáně podobné hyalinní chrupavce.

Implantát MACI byl zkoumán v paralelní, randomizované, otevřené studii u 144 pacientů s fokálními defekty kolenní chrupavky stupně III nebo IV podle Outerbridgovy stupnice o rozměrech 3 – 20 cm² (medián 4 cm²). Sedmdesát dva pacientů podstoupilo implantaci MACI a 72 bylo léčeno mikrofrakturou. Medián věku pacientů byl 34-35 let (věkové rozpětí 18 až 54) a průměrný index BMI byl 26. Většina pacientů v dřívější době podstoupila alespoň 1 ortopedickou operaci kolene. Implantace MACI byla účinnější v porovnání s mikrofrakturou, co se týče zlepšení bolesti a funkce podle stupnice KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* [stupnice pro posouzení výsledků poranění kolene a osteoartritidy]). V tabulce č. 1 níže je uveden počet pacientů, u nichž došlo k odpovědi na léčbu.

U čtyř pacientů v rameni léčeném mikrofrakturami došlo k selhání léčby oproti jednomu v rameni podstupujícím implantaci MACI. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve strukturních markerech reparace chrupavky mezi oběma léčebnými metodami, které byly posouzeny na základě celkového hodnotícího histologického skóre Mezinárodní společnosti pro reparaci/obnovu chrupavky (International Cartilage Repair Society, ICRS II) pro biopsie a MRI skóre pro vyplnění defektu.

Tabulka č. 1: Četnost odpovědí podle stupnice KOOS*: Kompletní analýza souboru

n (%)	MACI N = 72	Mikrofraktura N = 72	p-hodnota
Návštěva č. 10 (104. týden), stratifikováno podle centra			
vykázalo odpověď	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
nevykázalo odpověď	9 (12,50)	20 (27,78)	
chybí odpověď	0	3 (4,17)	
Návštěva č. 10 (104. týden), nestratifikováno			
vykázalo odpověď	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
nevykázalo odpověď	7 (9,72)	18 (25,00)	
chybí odpověď	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Četnost odpovědí podle stupnice KOOS: Pacient reagující na léčbu je definován jako pacient, u kterého bylo pozorováno zlepšení na stupnici KOOS od výchozího stavu o minimálně 10 bodů na stupnici se 100 body.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MACI u pediatrických pacientů od uzavření epifyzární růstové ploténky stehenní kosti do méně než 18 let věku. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Typické klinické studie farmakokinetiky (ADME) nebyly u implantátu MACI provedeny. Farmakokinetické chování MACI se pojí s resorpcí kolagenové membrány, což je proteolytický proces vykonávaný buňkami v blízkosti defektů. Membrána se vstřebává po dobu několika měsíců po implantaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje vycházející z implantace implantátu MACI u králíků a koní neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinická vyšetření *in vitro* prokázala, že kolagenová membrána není cytotoxická, mutagenní, reaktivní (krátkodobá i dlouhodobá implantace), senzibilizující, je nepatrně dráždivá a není toxická (akutní systémová toxicita).

Studie u králíků prokázala, že tři měsíce po implantaci bylo přítomno minimální množství zánětlivých buněk v okolí defektu s variabilní chondrogenézí. Ve studii u koní byly během tří měsíců pozorovány projevy mírné zánětlivé odpovědi, charakterizované lehce zvýšeným objemem synoviální tekutiny a mírným nahromaděním lymfoidních buněk v synoviální membráně. Do šesti měsíců tyto projevy odezněly a synoviální membrána měla normální vzhled. Neobjevily se žádné známky významné zánětlivé reakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dulbeccovo a Eagleovo modifikované médium (DMEM; bezvodý chlorid vápenatý, nonahydrát dusičnanu železitého, chlorid draselný, bezvodý síran hořečnatý, chlorid sodný, hydrogenuhličitan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu draselného, D-glukosa, L-arginin.HCl, L-cystin.2HCl, L-glutamin, glycin, L-histidin.HCl.H₂O, L-isoleucin, L-leucin, L-lysin.HCl, L-methionin, L-fenylalanin, L-serin, L-threonin, L-tryptofan, L-tyrosin.2Na.2H₂O, L-valin, D-pantothenan vápenatý, chlorid cholinu, kyselina listová, i-inositol, nikotinamid, riboflavin, thiamin-hydrochlorid, pyridoxin-hydrochlorid) se sodnou solí 4-(2-hydroxyethyl) piperazin-1-ethansulfonové kyseliny (HEPES) upravené pro pH pomocí HCl nebo NaOH a osmolalitu pomocí NaCl.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Implantát MACI uchovávejte ve vnějším obalu, dokud nebude připraven k použití. Chraňte před chladem nebo mrazem. Transportní kontejner uchovávejte v prostředí při teplotě do 37 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Implantát MACI je dodáván ve sterilních uzavřených miskách z čírého polystyrenu tvarovaných na zakázku.

Jedna miska obsahuje jednu implantační matici, která je pro účel přepravy uchycena a zabezpečena zeleným polykarbonovým x-kroužkem a uzavřena zeleným polykarbonovým víčkem.

Každá miska je uložena v zataveném průhledném plastovém sáčku ozářeném gama zářením.

Implantát MACI je dodáván v jedné až dvou miskách, které jsou pro účel přepravy uloženy ve vnějším vaku pod tlakem 95 kPa s absorpčním materiálem.

Toto balení je umístěno ve vnějším obalu chráněném gelovými polštářky k zachování okolní teploty.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Během prvního zákroku se odebere vzorek zdravé chrupavčité tkáně (bioptický vzorek) z postiženého kloubu pomocí artrotomie nebo artroskopie.

Bioptický vzorek bude odeslán do zařízení zpracovávajícího buňky. V tomto zařízení se budou buňky chrupavky pěstovat za aseptických podmínek v kultuře, aby se rozmnožily, a poté se umístí na sterilní membránu vyrobenou z prasečího kolagenu typu I/III a opatřenou CE známkou, čímž vznikne implantát MACI. Implantát MACI bude propuštěn po získání úspěšných výsledků analýz hodnotících životaschopnost, identitu a účinnost chondrocytů, minimální počet buněk, endotoxin, sterilitu před propuštěním a mykoplasmu.

Implantát MACI bude odeslán do zdravotnického zařízení. Poté bude implantát MACI implantován do poškozené chrupavky v postiženém kloubu během druhého zákroku. Implantát MACI se upevní v místě implantace fibrinovým lepidlem.

Doba mezi odběrem bioptického vzorku a implantací MACI se může lišit v závislosti na kvalitě a počtu buněk získaných z bioptického vzorku a také na logistických faktorech. Minimální doba je 6 týdnů; nicméně buňky mohou být konzervovány hlubokým zmrazením a uchovávány až po dobu 24 měsíců, dokud není naplánován termín operace.

Chirurg sjedná datum implantace MACI po domluvě s držitelem rozhodnutí o registraci nebo s jeho místním zástupcem. Ve vzácných případech nemusí být držitel rozhodnutí o registraci schopen vyrobit implantát MACI z dostupných buněk. Pokud k tomu dojde, chirurg informuje pacienta o nejvhodnějším dalším postupu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován jako chirurgický odpadový materiál v souladu s místními požadavky.

Přečtěte si, prosím, manuál chirurgických metod, ve kterém jsou uvedeny další informace.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vericel Denmark ApS

Amaliegade 10
DK-1256 Kodaň K
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/847/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. červen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením, jeho použití je omezeno na specializované oblasti (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí nechat schválit obsah a provedení školicího programu kompetentním národním úřadem před uvedením implantátu MACI na trh v příslušném členském státě. Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit před dodáním přípravku konkrétnímu zdravotnickému zařízení, že všichni chirurgové a jiní zdravotničtí pracovníci zapojení do manipulace a podání přípravku MACI nebo jeho součástí, jakož i pracovníci zapojení do následných kontrol pacientů léčených pomocí přípravku MACI ve zdravotnickém zařízení obdrželi školicí materiály.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí vysledovatelnost každého implantátu prostřednictvím jedinečných identifikačních čísel přidělených ke každé biopsii (identifikační číslo biopsie), membráně a konečnému přípravku MACI (identifikační číslo držitele rozhodnutí), jak je popsáno v plánu řízení rizik.

Školicí materiály pro zdravotnické pracovníky budou obsahovat následující složky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Školicí materiály pro chirurgické zákroky
- Školicí materiály pro řádnou následnou kontrolu

Školicí materiály pro chirurgy a jiné zdravotnické pracovníky zapojené do chirurgické léčby pacientů, kterým je zaveden implantát MACI, budou obsahovat tyto hlavní informace:

- Pokyny k výběru vhodných pacientů pro léčbu implantátem MACI a důležitost použití implantátu MACI pouze pro schválené indikace
- Význam podání vysvětlení pacientům ohledně:
 - rizik spojených s chirurgickými zákroky a implantátem MACI,
 - potřeby následné klinické kontroly,
 - potřeby rehabilitace po reparaci kloubní chrupavky.
- Potřeba screeningu dárců prostřednictvím dotazníků pro pacienty a laboratorních vyšetření hepatitidy C, hepatitidy B, HIV a syfilidy
- Podrobné informace o zajištění biopsie a uchovávání a nakládání s biotickými vzorky
- Implantát MACI je autologní přípravek a smí být implantován pouze pacientům, od nichž byl odebrán biotický vzorek. Podrobné údaje o převzetí, uchovávání a manipulaci s implantátem MACI a jeho přípravě na provedení implantace, včetně překontrolování údajů o pacientovi a identifikačních čísel biopsie a přípravku MACI
- Podrobné informace o implantačním postupu
- Podrobné informace o správné likvidaci odpadu z implantátu MACI nebo nepoužitých implantátů MACI
- Podrobné informace o způsobu rozpoznání znaků a příznaků důležitých známých nebo potenciálních rizik přípravku
- Podrobné informace o klinické kontrole po implantaci

Školicí materiály pro zdravotnické pracovníky zapojené do kontrolního sledování pacientů, kterým byl implantován MACI, budou zahrnovat tyto hlavní informace:

- Potřeba rehabilitace po reparaci kloubní chrupavky
- Podrobné informace o způsobu rozpoznání znaků a příznaků důležitých známých nebo potenciálních rizik přípravku
- Podrobné informace o rehabilitačním programu

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE, VNĚJŠÍ VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Implantační matrice MACI 500 000 – 1 000 000 buněk/cm²
Charakterizované autologní kultivované chondrocyty nasazené na matrici

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní chondrocyty na membráně z kolagenu typu I/III o velikosti 14,5 cm², o hustotě 500 000 až 1 000 000 buněk na cm²

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky:
Dulbeccovo a Eagleovo modifikované médium (DMEM) se sodnou solí
4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonové kyseliny (HEPES)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Implantační matrice.
Jedna až dvě implantační matrice.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro implantaci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte ve vnějším obalu při teplotě do 37 °C, dokud nebude implantát připraven k použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý rozlitý nebo odpadový materiál musí být zlikvidován jako chirurgický odpadový materiál v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kodaň K
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/847/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č. š. {číslo šarže}
Biopsie: {číslo biopsie}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**MISKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**Implantační matrice MACI 500 000 – 1 000 000 buněk/cm²**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š. {číslo šarže}

Pacient: (jméno – datum narození {DD Měsíc RRRR})

Biopsie: {číslo biopsie}

Matrice: 1/1

Matrice: 1/2

Matrice: 2/2

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jedna implantační matrice

6. JINÉ

Pouze autologní podání.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele
MACI 500 000 až 1 000 000 buněk/cm² pro implantaci**

Charakterizované autologní kultivované chondrocyty nasazené na matrici

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, chirurga nebo fyzioterapeuta.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, chirurgovi nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je MACI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MACI používat
3. Jak se MACI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak MACI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je MACI a k čemu se používá

Implantát MACI se používá u dospělých pacientů k reparaci defektu chrupavky v kolenním kloubu. Chrupavka je tkáň, která se nachází ve všech kloubech v těle; chrání konce kostí a umožňuje správnou funkci kloubů.

MACI je implantát, který se skládá z kolagenové membrány prasečího původu (vyrobené z kolagenu získaného od prasat), která obsahuje Vaše vlastní buňky chrupavky (tzv. autologní chondrocyty) a která Vám bude implantována do kolenního kloubu. „Autologní“ znamená, že k vytvoření implantátu MACI byly použity buňky odebrané z Vašeho kolene (v průběhu biopsie), a ty byly poté namnoženy mimo Vaše tělo.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MACI používat

Nepoužívejte MACI:

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku implantátu MACI (uvedenou v bodě 6) nebo na prasečí produkty, bovinní sérum (bílkovina hovězího původu) nebo gentamycin (antibiotikum),
- jestliže máte závažnou osteoartridu kolene (onemocnění kloubů doprovázené bolestí a otoky),
- jestliže v současné době trpíte zánětlivou artritidou nebo zánětlivým onemocněním kolenního kloubu,
- jestliže máte známou neléčenou poruchu krevní srážlivosti,
- jestliže máte růstovou ploténku kolene, která ještě není uzavřená.

Upozornění a opatření

Implantát MACI byl vyroben výhradně pro Vás, a proto nemůže být implantován žádnému jinému pacientovi.

Implantát MACI má být implantován do poměrně zdravého kloubu. To znamená, že jiné problémy s kloubem musí být vyléčeny před implantací MACI nebo během ní.

Jestliže u Vás dojde k nečekanému výskytu **infekce kosti nebo kloubu**, nebo jste ji měl(a) v nedávné minulosti, měla by se léčba implantátem MACI dočasně odložit, dokud Vás lékař nebude považovat za uzdraveného (uzdravenou).

Pokud víte, že máte predispozice ke krvácení nebo špatnou kontrolu pooperačního krvácení, informujte lékaře nebo chirurga.

Mohou Vám být podána antibiotika nebo analgetika, která Vám pomohou snížit některé nežádoucí účinky.

Je důležité, abyste přísně dodržoval(a) rehabilitační plán, který Vám doporučil lékař. Projednejte, prosím, s lékařem nebo fyzioterapeutem, kdy můžete opět začít s fyzickou aktivitou.

Váš chirurg Vám poskytne více informací ohledně jakýchkoli zvláštních doporučení pro Váš konkrétní případ.

Další situace, ve kterých není možné MACI implantovat

Přestože Vám chirurg již odebral malý vzorek buněk chrupavky (bioptický vzorek) potřebných k výrobě implantátu MACI, **může se stát, že léčbu implantátem MACI nebude možné použít.**

Je tomu tak v případech:

- když bioptický vzorek nemá dostatečnou kvalitu pro výrobu implantátu MACI,
- když buňky v laboratoři nerostou,
- když namnožené buňky nesplňují všechny požadavky kvality.

V těchto případech bude Váš chirurg informován a může pro Vás vybrat jinou možnost léčby.

Starší pacienti

Použití implantátu MACI u pacientů starších 65 let s generalizovanou degenerací chrupavky nebo osteoartritidou (onemocnění kloubů doprovázené bolestí a otoky) se nedoporučuje.

Děti a dospívající

Použití implantátu MACI u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a MACI

Informujte svého lékaře, chirurga nebo fyzioterapeuta o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), včetně volně prodejných léků.

Obráťte se na svého lékaře nebo chirurga k získání více informací ohledně analgetik, která můžete bezpečně užívat.

Podání analgetik do kloubu se nedoporučuje.

Těhotenství a kojení

Bezpečné použití implantátu MACI dosud nebylo během těhotenství ani kojení prokázáno.

Implantát MACI se nedoporučuje těhotným ženám.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo chirurgem.

Jestliže kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo chirurgem. Váš lékař nebo chirurg Vám poskytne informace o tom, zdali můžete kojit či nikoli podle Vaší konkrétní situace.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Chirurgický zákrok bude mít výrazný vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Řízení a obsluha strojů mohou být během rehabilitačního období omezené, a během tohoto období musíte přísně dodržovat pokyny svého lékaře, chirurga nebo fyzioterapeuta.

3. Jak se MACI používá

Implantace MACI musí být provedena pouze chirurgem speciálně vyškoleným a kvalifikovaným v používání implantátu MACI.

Kvalifikovaná osoba Vám odebere malé množství krve (4 ml) k vyšetření.

V rámci této léčby podstoupíte **dva chirurgické zákroky**:

1. Během prvního zákroku Vám bude z kloubu odebrán vzorek zdravých buněk chrupavky (bioptický vzorek) pomocí **artrotomie**, nebo **artroskopie**. Váš chirurg Vám vysvětlí, co je artrotomie a artroskopie.

Bioptický vzorek bude odeslán do zařízení zpracovávajícího buňky. V tomto zařízení se budou Vaše buňky chrupavky pěstovat za aseptických podmínek (zbaveny choroboplodných zárodků), aby se rozmnožily, a poté se umístí na sterilní kolagenovou membránu k vytvoření implantátu MACI.

2. Konečný implantát MACI bude odeslán zpět Vašemu chirurgovi. Implantát MACI Vám bude poté implantován do defektu chrupavky v kloubu během druhého zákroku. Implantovaný implantát MACI bude v místě upevněn **fibrinovým lepidlem**. Fibrinové lepidlo je druh lepidla, které je vyrobeno z lidských proteinů způsobujících srážlivost krve.

Doba, která uplyne mezi odběrem bioptického vzorku a implantací implantátu MACI se může lišit podle data provedení zákroku a kvality a počtu buněk v bioptickém vzorku. To bude trvat v průměru 6 týdnů; nicméně buňky mohou být také zmrazeny a uchovávány až po dobu 2 let, dokud se Váš chirurg s Vámi nedohodne na vhodném termínu operace. Váš chirurg naplánuje termín, ve kterém bude implantace provedena.

Ve vzácných případech nemusí být zařízení zpracovávající buňky schopno z Vašich buněk vytvořit implantát MACI. Pokud k tomu dojde, Váš chirurg Vás bude informovat o nejvhodnějším dalším postupu.

Váš lékař s Vámi projedná speciální rehabilitační plán, který následuje po operaci.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i implantát MACI nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Brzy po implantaci implantátu MACI můžete pociťovat nežádoucí účinky. Tyto účinky postupem času vymizí.

Lékař Vám může dát další léky ve snaze snížit některé nežádoucí účinky (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Komplikace mohou souviset s implantací implantátu MACI nebo chirurgickým zákrokem, popřípadě s oběma zákroky. Komplikace spojené s operací kolene obecně mohou zahrnovat hlubokou žilní trombózu (tvorba krevních sraženin v hlubokých žilách) a plicní embolii (tvorba krevních sraženin v plicích v důsledku ucpání plicní tepny). **Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři**, neboť se může jednat o příznaky krevní sraženiny:

- dýchací obtíže, bolest na hrudi a palpitace (bušení srdce)
- otok nohy, bolest a zarudnutí nohy

Rizika spojená s implantací implantátu MACI:

Následující **méně časté** nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- nadměrný růst chrupavky.
- štěp se může zcela nebo částečně uvolnit z defektu kloubu. V důsledku toho může být nutná další operace ke korekci tohoto stavu.

Rizika spojená s artrotomií nebo artroskopií nebo MACI

Všechny chirurgické zákroky s sebou nesou určité riziko. Váš chirurg Vám tato rizika vysvětlí.

Následující **vzácné** nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- infekce
- zánět
- pooperační bolest
- krvácení do kloubu
- ztuhnutí/znecitlivění kloubů
- otok kloubu
- horečka

Váš chirurg nebo anesteziolog Vám vysvětlí rizika spojená se zákroky i veškerá další konkrétní rizika, která se na Vás vztahují vzhledem k Vaší anamnéze a současnému zdravotnímu stavu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, chirurgovi nebo fyzioterapeutovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také **přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak implantát MACI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte implantát MACI po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu a misce za EXP.

Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte ve vnějším obalu při teplotě do 37 °C, dokud nebude implantát připraven k použití.

Implantát MACI smí být použit během 6 dní od uvolnění do distribuce.

Veškerý rozlitý nebo odpadový materiál musí být zlikvidován jako chirurgický odpadový materiál v souladu s místními předpisy.

Jelikož bude tento léčivý přípravek použit během operace kolene, zodpovídá personál nemocnice za správné uchovávání přípravku před jeho použitím i během jeho použití a také za jeho správnou likvidaci.

6. Obsah balení a další informace

Co implantát MACI obsahuje

Léčivou látkou implantátu MACI jsou životaschopné autologní lidské buňky chrupavky na membráně z kolagenu typu I/III o velikosti 14,5 cm², o hustotě mezi 0,5 až 1 milionem buněk na cm².

Dalšími složkami jsou Dulbeccovo a Eagleovo modifikované médium (DMEM) se sodnou solí 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonové kyseliny (HEPES).

Jak implantát MACI vypadá a co obsahuje toto balení

Implantát je neprůhledná, téměř bílá membrána dodávaná v 18 ml bezbarvého roztoku v misce.

Držitel rozhodnutí o registraci

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kodaň K, Dánsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Během prvního zákroku se odebere vzorek zdravé chrupavčité tkáně (bioptický vzorek) z postiženého kloubu pomocí artrotomie nebo artroscopie.

Bioptický vzorek bude odeslán do zařízení zpracovávajícího buňky. V tomto zařízení se budou buňky chrupavky pěstovat za aseptických podmínek v kultuře, aby se rozmnožily, a poté se umístí na sterilní kolagenovou membránu k vytvoření implantátu MACI.

Implantát MACI bude odeslán zpět chirurgovi. Implantát MACI bude poté implantován do defektu chrupavky v postiženém kloubu během druhého zákroku. Implantát MACI se upevní v místě implantace fibrinovým lepidlem.

Doba mezi odběrem bioptického vzorku a implantací implantátu MACI se může lišit podle logistiky a kvality a počtu buněk v bioptickém vzorku. To může trvat v průměru 6 týdnů; nicméně buňky mohou být také konzervovány hlubokým zmrazením a uchovávány až po dobu 2 let, dokud se pacient a chirurg nedohodnou na vhodném termínu operace.

Chirurg naplánuje spolu s držitelem rozhodnutí o registraci nebo s jeho místním zástupcem termín, ve kterém bude implantace provedena. Ve vzácných případech nemusí být držitel rozhodnutí o registraci schopen vyrobit implantát MACI z dostupných buněk. Pokud k tomu dojde, chirurg bude pacienta informovat o nejvhodnějším dalším postupu.

Přečtěte si, prosím, manuál chirurgických metod, ve kterém jsou uvedeny další informace.

Léčivý přípravek již není registrován