

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MACI 500.000 έως 1.000.000 κύτταρα/cm² υπόστρωμα προς εμφύτευση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εμφύτευμα περιέχει αυτόλογα καλλιεργημένα χονδροκύτταρα τα οποία εφαρμόζονται σε μήτρα.

2.1 Γενική περιγραφή

Βιώσιμα αυτόλογα χονδροκύτταρα καλλιεργούνται *ex vivo* με την έκφραση γονιδίων δεικτών συγκεκριμένων χονδροκυττάρων, τοποθετημένα πάνω σε μια μεμβράνη κολλαγόνου προερχόμενη από χοίρους Τύπου I/III φέρουσα σήμανση CE.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε υπόστρωμα προς εμφύτευση αποτελείται από αυτόλογα καλλιεργημένα χονδροκύτταρα πάνω σε μια μεμβράνη κολλαγόνου 14,5 cm² Τύπου I/III, με πυκνότητα 500.000 έως 1.000.000 κύτταρα ανά cm², η οποία θα κοπεί από τον χειρουργό στο μέγεθος και το σχήμα της βλάβης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπόστρωμα προς εμφύτευση.

Το εμφύτευμα είναι μια αδιαφανής, υπόλευκη μεμβράνη, πάνω στην οποία βρίσκονται χονδροκύτταρα, η οποία παρέχεται σε 18 ml άχρωμου διαλύματος μέσα σε ένα τρυβλίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MACI ενδείκνυται για τη διόρθωση συμπτωματικών, ολικού πάχους βλαβών του χόνδρου του γόνατος (βαθμού III και IV της Τροποποιημένης κλίμακας Outerbridge) 3-20 cm² σε σκελετικά ώριμους ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το MACI προορίζεται για αυτόλογη χρήση μόνο.

Το MACI πρέπει να χορηγείται από χειρουργούς ειδικά εκπαιδευμένους και ειδικευμένους στη χρήση του MACI.

Δοσολογία

Η χορηγούμενη ποσότητα του MACI εξαρτάται από το μέγεθος (επιφάνεια σε cm^2) της βλάβης του χόνδρου. Το υπόστρωμα προς εμφύτευση κόβεται από το θεράποντα χειρουργό στο μέγεθος και το σχήμα της βλάβης, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η κατεστραμμένη περιοχή είναι πλήρως καλυμμένη και εμφυτεύεται έχοντας την πλευρά με τα κύτταρα προς τα κάτω. Η χορηγούμενη δόση αντιστοιχεί σε 500.000 έως 1.000.000 αυτόλογα κύτταρα ανά cm^2 του υποστρώματος προς εμφύτευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών)

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του MACI σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Η χρήση του MACI δεν συνιστάται σε ηλικιωμένους με γενικευμένη εκφύλιση του χόνδρου ή οστεοαρθρίτιδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MACI σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για εμφύτευση.

Η περιοχή της βλάβης πρέπει να καθαριστεί μόνο μέχρι την υποχόνδρια πλάκα και όχι μέσα από αυτή. Η αιμορραγία από την υποχόνδρια πλάκα πρέπει να αποφεύγεται, αλλά σε περίπτωση που συμβεί, πρέπει να τεθεί υπό έλεγχο. Η ελάχιστη άμεση χρήση επινεφρίνης ή ινώδους κόλλας (βλ. παράγραφο 4.5) πάνω στα αιμορραγούντα σημεία αποτελεί κατάλληλο αιμοστατικό παράγοντα.

Η εμφύτευση του MACI πραγματοποιείται μέσω της χρήσης άσηπτων χειρουργικών τεχνικών και απαιτεί τόσο την προετοιμασία της περιοχής της βλάβης που θα δεχτεί το εμφύτευμα όσο και την εφαρμογή της ινώδους κόλλας στη βάση και τις άκρες της βλάβης, προκειμένου να στερεωθεί το εμφύτευμα. Ανάλογα με την κρίση του χειρουργού είναι δυνατή η χρήση διακοπτόμενων απορροφήσιμων ραμμάτων για την εξασφάλιση επιπλέον ασφάλειας. Η εμφύτευση πρέπει να ακολουθείται από ένα κατάλληλο πρόγραμμα αποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία και το χειρισμό του MACI, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1 ή σε προϊόντα χοίρου ή οποιοδήποτε υπόλειμμα που μεταφέρθηκε από την παρασκευή του MACI, περιλαμβανομένου του βόειου ορού και της γενταμικίνης.
- Σοβαρή οστεοαρθρίτιδα στην περιοχή του γόνατος.
- Φλεγμονώδης αρθρίτιδα, φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων ή συγγενείς διαταραχές πήξης του αίματος που δεν έχουν διορθωθεί.
- Ασθενείς με μη πλήρως κλειστή μηριαία επιφυσιακή πλάκα αύξησης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το MACI αποτελεί αυτόλογο εμφύτευμα και πρέπει να χορηγείται μόνο στον ασθενή για τον οποίο παρασκευάστηκε. Η εμφύτευση του MACI πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια αρθροτομής υπό άσηπτες συνθήκες. Αν και η εμπειρία όσον αφορά στην εμφύτευση του MACI στο γόνατο μέσω αρθροσκόπησης είναι περιορισμένη, η χρήση αρθροσκοπικών τεχνικών για την εφαρμογή του MACI είναι πιθανή ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς με τοπικές φλεγμονές ή ενεργές λοιμώξεις στα οστά, τις αρθρώσεις και την περιοχή γύρω από τους μαλακούς ιστούς πρέπει να αναβάλλονται προσωρινά έως ότου αποδειχθεί η ανάρρωσή τους.

Στη βασική μελέτη του MACI, ασθενείς εξαιρέθηκαν στην περίπτωση ιστορικού οστεοαρθρίτιδας (Βαθμού 3 ή 4 κατά Kellgren-Lawrence) στο γόνατο που θα πραγματοποιείτο η εμφύτευση ή συνυπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου.

Για να δημιουργηθεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάρρωση, οι συνυπάρχουσες παθολογίες πρέπει να επιλυθούν πριν ή κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης του MACI. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής:

- Παθολογία μηνίσκων: Απαιτείται η διόρθωση, αντικατάσταση ή μερική εκτομή μηνίσκου του ασταθούς ή με ρήξη μηνίσκου. Δεν συνιστάται η χρήση του MACI από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική εκτομή μηνίσκου παρά μόνο στην περίπτωση που η ανεπάρκεια του μηνίσκου μπορεί να επιλυθεί μέσω ενός σταδιακού ή ταυτόχρονου μοσχεύματος.
- Αστάθεια χιαστού συνδέσμου: Η άρθρωση δεν πρέπει να είναι υπερβολικά χαλαρή. Τόσο οι πρόσθιοι όσο και οι οπίσθιοι χιαστοί σύνδεσμοι πρέπει να είναι σταθεροί ή να υποβληθούν σε αποκατάσταση με στόχο τη μείωση των διατμητικών δυνάμεων και τάσεων κατά τις περιστροφικές κινήσεις στην περιοχή της άρθρωσης.
- Δυσευθυγράμμιση: η μηροκνημιαία άρθρωση πρέπει να είναι σωστά ευθυγραμμισμένη. Η μη φυσιολογική ραιβότητα ή βλαισότητα της μηροκνημιαίας άρθρωσης μπορεί να θέσει σε κίνδυνο το εμφύτευμα και θα πρέπει να επιλυθεί μέσω μιας διορθωτικής οστεοτομίας ή κάποιας άλλης παρόμοιας διαδικασίας. Κατά τη διαχείριση τροχλιακών και επιγονατιδικών βλαβών, η ανώμαλη τροχιά της επιγονατίδας πρέπει να διορθώνεται είτε πριν είτε ταυτόχρονα με την εμφύτευση του MACI.

Μετεγχειρητική αιμόρρωση εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με προδιάθεση στην αιμορραγία ή λόγω μη επαρκούς χειρουργικού αιμορραγικού ελέγχου. Οι αιμοστατικές λειτουργίες του ασθενούς πρέπει να εξετάζονται πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικής προφύλαξης στο πλαίσιο του ορθοπαιδικού χειρουργείου.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, δεν συνιστάται η χρήση του MACI σε άλλες αρθρώσεις εκτός από το γόνατο.

Το MACI αποστέλλεται κατόπιν ενός επικυρωμένου ταχέως ελέγχου μικροβιακής στεριότητας, ώστε να εξακριβωθεί η απουσία μικροβιακής ανάπτυξης. Τα τελικά αποτελέσματα των εξετάσεων στεριότητας δεν είναι διαθέσιμα τη στιγμή της αποστολής. Αν τα αποτελέσματα στεριότητας είναι θετικά, ο ασθενής πρέπει να έρθει σε επαφή με το θεράποντα ιατρό, για να κανονιστεί είτε η ακύρωση της εμφύτευσης είτε ένα σχέδιο δράσης με βάση την κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς και την εκτίμηση κινδύνου.

Αποκατάσταση

Συνιστάται η όσο το δυνατόν ταχύτερη ελεγχόμενη φυσικοθεραπεία, που περιλαμβάνει την πρώιμη κινητοποίηση, ασκήσεις εύρους κίνησης και ελαφριά βάρη, με στόχο την προώθηση της ωρίμανσης του μοσχεύματος και τη μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και δυσκαμψίας των αρθρώσεων. Μετά από την εμφύτευση, ο ασθενής πρέπει να ακολουθήσει ένα κατάλληλα ελεγχόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης που αποτελείται από διάφορες φάσεις, όπως συνιστάται από το θεράποντα ιατρό, με βάση το Εγχειρίδιο Αποκατάστασης του MACI. Το πρόγραμμα αυτό πρέπει να περιλαμβάνει ειδική ή σταδιακή σωματική δραστηριότητα, με σκοπό την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας αρθροϊνώσης, αλλά και σταδιακά ελαφριά βάρη. Η επιστροφή στην άθληση πρέπει να αποτελεί εξατομικευμένη προσπάθεια σε συνεννόηση με τους επαγγελματίες του τομέα της υγιειονομικής περίθαλψης.

Περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν μπορεί να χορηγηθεί το MACI

Σε μερικές περιπτώσεις, ενδέχεται τα κύτταρα που συλλέχθηκαν από το χόνδρο του ασθενούς να μην μπορούν να καλλιεργηθούν ή να μην πληρούνται τα κριτήρια για τη χρήση τους στο εμφύτευμα (βλ. παράγραφο 6.6) λόγω της χαμηλής ποιότητας της βιοψίας, των χαρακτηριστικών του ασθενούς ή της κατασκευαστικής αστοχίας. Γι' αυτόν το λόγο είναι πιθανόν το MACI να μην μπορεί να αποσταλεί.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ινώδεις κόλλες που περιέχουν φορμαλδεΰδη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το MACI, επειδή η φορμαλδεΰδη είναι κυτταροτοξική για τα χονδροκύτταρα.

Παρόλο που συνιστάται η λήψη αναλγητικών από το στόμα για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού άλγους, δεν συνιστάται η ενδοαρθρική χορήγηση αναλγητικών, καθώς μελέτες κατέδειξαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον αρθρικό χόνδρο και στα χονδροκύτταρα κατά την έκθεσή τους σε αυτά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Διατίθενται περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε έγκυες γυναίκες. Συμβατικές μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας δεν θεωρούνται σχετικές, δεδομένης της φύσης και της στοχευμένης κλινικής χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Δεδομένου του τοπικού χαρακτήρα του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες αντιδράσεις του MACI στην κύηση. Ωστόσο, η εμφύτευση του MACI δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς πραγματοποιείται με τη χρήση επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του MACI κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεδομένου του τοπικού χαρακτήρα του προϊόντος, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες αντιδράσεις του MACI στο θηλάζον βρέφος. Ωστόσο, καθώς η εμφύτευση του MACI θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών, θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα και τον κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με πιθανές επιδράσεις της θεραπείας με MACI στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Λόγω της χειρουργικής φύσης της υποκείμενης διαδικασίας, η εμφύτευση με MACI έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά τη διάρκεια της περιόδου

αποκατάστασης που ακολουθεί τη θεραπεία με MACI οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στο θεράποντα ιατρό τους και να ακολουθούν τις συμβουλές του.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την έκθεση περισσότερων από 6.000 ασθενών σε θεραπεία με MACI στο γόνατο, οι επιπλοκές μπορεί να σχετίζονται με τη διαδικασία αρθροτομής, γενικές επιπλοκές που σχετίζονται με χειρουργική επέμβαση, άλλη παθολογία του γόνατος (όπως παθολογία συνδέσμων ή μηνίσκου) ή τη λήψη βιοψίας. Τυχόν επιπλοκές οι οποίες σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση γόνατος γενικά ενδέχεται να περιλαμβάνουν επίσης εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Άλλες επιπλοκές αναγνωρίστηκαν ως αιτιολογικά σχετικές με το MACI. Οι παρακάτω σημαντικοί κίνδυνοι έχουν αναγνωριστεί ως σχετικοί είτε με το MACI είτε με περιεγχειρητικές επιπλοκές:

Σχετικές με το MACI:

- Συμπτωματική υπερτροφία του μοσχεύματος
- Αποκόλληση του μοσχεύματος (πλήρης ή μερική, που ενδεχομένως να οδηγήσει σε ελεύθερα σωματία στην άρθρωση ή αποτυχία του μοσχεύματος)

Περιεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με χειρουργική επέμβαση του γόνατος:

- Αιμάθρωση
- Αρθροϊνωση
- Τοπική φλεγμονή χειρουργικής θέσης
- Τοπική λοίμωξη χειρουργικής θέσης
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοιμώδης αρθρίτιδα Λοίμωξη τραύματος Τοπική λοίμωξη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθροΐνωση Υμενίτιδα Τενοντίτιδα Αιμάρθρωση Αρθραλγία Εξίδρωμα άρθρωσης Διόγκωση άρθρωσης Δυσκαμψία άρθρωσης Οίδημα οστών Περιορισμένο εύρος κίνησης στην άρθρωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Φλεγμονή Υπερθερμία Πυρεξία Οίδημα στη θέση εμφύτευσης
Παρακλινικές εξετάσεις		C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αποκόλληση μοσχεύματος Επιπλοκή μοσχεύματος Υπερτροφία μοσχεύματος	Απώλεια μοσχεύματος Κάκωση χόνδρου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αποκόλληση μοσχεύματος:

Η αποκόλληση μοσχεύματος αναφέρεται σε χαλάρωση, μερική ή ολική, του μοσχεύματος από το υποχόνδριο οστό και από τον περιβάλλοντα χόνδρο. Η ολική αποκόλληση μοσχεύματος αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή και ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει κλείδωμα, άλγος και οίδημα μετά από μια οξεία στρέβλωση του γόνατος.

Οι παράγοντες κινδύνου για την αποκόλληση μοσχεύματος μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε ανεπαρκή επιλογή ασθενών, κακή τήρηση της συνιστώμενης χειρουργικής τεχνικής, αποτυχία αντιμετώπισης συνυπαρχουσών παθολογιών, πτωχή συμμόρφωση με το πρωτόκολλο αποκατάστασης ή μετεγχειρητικό τραύμα στο γόνατο.

Υπερτροφία μοσχεύματος:

Η συμπτωματική υπερτροφία του μοσχεύματος είναι μια επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί με το MACI.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τράβηγμα στην άρθρωση ή άλγος. Δεν υπάρχουν γνωστές ομάδες κινδύνου ή συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου υπερτροφίας του μοσχεύματος σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με MACI. Οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αφαίρεση του υπερτροφικού ιστού με αρθροσκόπηση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν εφαρμόζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, κωδικός ATC: M09AX02

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές φαρμακολογικές μελέτες για το MACI. Πρόσφατα κλινικά και προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η εφαρμογή αυτόλογων χονδροκυττάρων στη μεμβράνη κολλαγόνου προάγει τον πολλαπλασιασμό και την εκ νέου διαφοροποίηση των καλλιεργημένων κυττάρων και μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση υαλοειδούς ιστού επιδιόρθωσης χόνδρου.

Το MACI μελετήθηκε σε μια παράλληλη, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή δοκιμή σε 144 ασθενείς με εστιακές βλάβες του χόνδρου του γόνατος μεγέθους 3-20 cm² (μέση τιμή 4 cm²) βαθμού III ή IV κατά Outerbridge. Εβδομήντα δύο ασθενείς έλαβαν MACI και 72 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεχνική μικροκαταγμάτων. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν μεταξύ 34 και 35 ετών (διακύμανση ηλικίας: 18 έως 54) και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 26. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε υποβληθεί σε τουλάχιστον ένα ορθοπεδικό χειρουργείο γόνατος. Το MACI ήταν ανώτερο σε σύγκριση με την τεχνική μικροκαταγμάτων σχετικά με τη βελτίωση του άλγους και της λειτουργίας, σύμφωνα με την κλίμακα KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, Βαθμολογία Έκβασης Τραυματισμού και Οστεοαρθρίτιδας του Γόνατος). Βλ. τα ποσοστά ανταπόκρισης στον Πίνακα 1.

Τέσσερις ασθενείς αποτέλεσαν περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας όσον αφορά στο σκέλος θεραπείας με τεχνική μικροκαταγμάτων έναντι μίας περίπτωσης στο σκέλος θεραπείας με MACI. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον τομέα των δομικών δεικτών της επιδιόρθωσης χόνδρου μεταξύ των δύο θεραπειών, όπως αξιολογήθηκε σύμφωνα με τις συνολικές ιστολογικές βαθμολογίες αξιολόγησης των βιοψιών του International Cartilage Repair Society (ICRS) II και τις βαθμολογίες πλήρωσης βλαβών της μαγνητικής τομογραφίας.

Πίνακας 1: Ποσοστά ανταπόκρισης KOOS*: Πλήρες σύνολο ανάλυσης

n (%)	MACI N=72	Μικροκάταγμα N=72	Τιμή p
Επίσκεψη 10 (Εβδομάδα 104)			
Στρωματοποιημένα από το κέντρο			
Ανταποκρίθηκαν	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Δεν ανταποκρίθηκαν	9 (12,50)	20 (27,78)	
Αγνοούμενοι	0	3 (4,17)	
Επίσκεψη 10 (Εβδομάδα 104) Μη στρωματοποιημένα			
Ανταποκρίθηκαν	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Δεν ανταποκρίθηκαν	7 (9,72)	18 (25,00)	
Αγνοούμενοι	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Ποσοστά ανταπόκρισης KOOS: Ως ανταπόκριση ορίζεται η βελτίωση της Βαθμολογίας Έκβασης Τραυματισμού και Οστεοαρθρίτιδας του Γόνατος τουλάχιστον 10 σημείων από την αρχική τιμή σε μια κλίμακα των 100.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το MACI σε παιδιατρικούς ασθενείς από το κλείσιμο της μηνιαίας επιφυσιακής αυξητικής πλάκας μέχρι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες με το MACI. Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του MACI σχετίζεται με την απορρόφηση της μεμβράνης κολλαγόνου, μια πρωτεολυτική διαδικασία που εκτελείται από τα κύτταρα στην περιοχή γύρω από τις βλάβες. Η μεμβράνη απορροφάται κατά τους μήνες που ακολουθούν την εμφύτευση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα που βασίζονται στην εμφύτευση του MACI σε κονίκλους και άλογα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Προκλινικές εξετάσεις *in vitro* έδειξαν ότι η μεμβράνη κολλαγόνου είναι μη κυτταροτοξική, μη μεταλλαξιογόνος, μη αντιδραστική (βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη εμφύτευση), δεν προκαλεί ευαισθητοποίηση, είναι αμελητέα ερεθιστική και μη τοξική (οξεία συστηματική τοξικότητα).

Μελέτη σε κονίκλους έδειξε ότι 3 μήνες μετά την εμφύτευση εμφανίστηκε ελάχιστος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή γύρω από τη βλάβη, με χονδρογένεση ποικίλου βαθμού. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άλογα 3 μήνες μετά την εμφύτευση, κατέδειξε σημεία ήπιας φλεγμονώδους απόκρισης, συνοδευόμενη από ελαφρά αύξηση του όγκου του αρθρικού υγρού και μια ήπια διόγκωση των λεμφαδένων στον αρθρικό υμένα. Σε διάστημα 6 μηνών, τα συμπτώματα αυτά είχαν υποχωρήσει έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υγιούς άρθρωσης. Δεν υπήρξαν ενδείξεις οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM, Άνδρο Χλωριούχο Ασβέστιο, Νιτρικός Σίδηρος, 9H₂O, Χλωριούχο Κάλιο, Άνδρο Θεικό Μαγνήσιο, Χλωριούχο Νάτριο, Διττανθρακικό

Νάτριο, Μονοβασικό Φωσφορικό Κάλιο.H₂O, D-Γλυκόζη, L-Αργινίνη.HCl, L-Κυστίνη.2HCl, L-Γλουταμίνη, Γλυκίνη, L-Ιστιδίνη.HCl.H₂O, L-Ισολευκίνη, L-Λευκίνη, L-Λυσίνη.HCl, L-Μεθειονίνη, L-Φαινυλαλανίνη, L-Σερίνη, L-Θρεονίνη, L-Τρυπτοφάνη, L-Τυροσίνη.2Na.2H₂O, L-Βαλίνη, D-Παντοθενικό Ασβέστιο, Χλωριούχος Χολίνη, Φυλλικό Οξύ, i-Ινοσιτόλη, Νιασιναμίδη, Ριβοφλαβίνη, Θειαμίνη. Υδροχλωρική, Πυριδοξίνη. Υδροχλωρική) με 4-(2-υδροξυαιθυλ)πιπεραζινο-1-αιθανοσουλφονικό οξύ του νατρίου (HEPES) ρυθμισμένο για pH με Υδροχλωρικό Οξύ ή Καυστικό Νάτριο και ωσμωτικότητα με Χλωριούχο Νάτριο .

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το MACI στο εξωτερικό κουτί έως ότου είναι έτοιμο για χρήση. Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε το κουτί αποστολής σε σημείο με θερμοκρασία μικρότερη των 37°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικές απαιτήσεις για χρήση, χορήγηση και εμφύτευση

Το MACI αποστέλλεται σε ειδικά σχεδιασμένα, στείρα, σφραγισμένα, καθαρά τρυβλία από πολυστυρένιο.

Κάθε τρυβλίο περιέχει 1 υπόστρωμα προς εμφύτευση το οποίο συγκρατείται στη θέση του από έναν πράσινο πολυανθρακικό δακτύλιο x και κλείνει με ένα πράσινο πολυανθρακικό κάλυμμα για αποστολή.

Κάθε τρυβλίο σφραγίζεται σε διαυγή πλαστική σακούλα, η οποία έχει λάβει ακτινοβολία γάμμα.

Το MACI παρέχεται σε 1 ή 2 τρυβλία τα οποία τοποθετούνται σε ένα σάκο 95 kPa (εξωτερικός σάκος) με απορροφητικό υλικό για τη μεταφορά.

Αυτό το πακέτο εσωκλείεται σε ένα εξωτερικό κουτί μονωμένο μεπαγοκύστες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κατά την πρώτη επέμβαση, ένα δείγμα υγιούς ιστού του χόνδρου (βιοψία) θα ληφθεί από την προσβεβλημένη άρθρωση με αρθροτομή ή αρθροσκόπηση.

Η βιοψία θα σταλεί στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων. Στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων, τα κύτταρα του χόνδρου θα καλλιεργηθούν άσηπτα σε θρεπτικό υλικό με σκοπό την αύξηση του αριθμού των κυττάρων και θα τοποθετηθούν πάνω σε μια αποστειρωμένη προερχόμενη από χοίρους μεμβράνη κολλαγόνου Τύπου I/III φέρουσα σήμανση CE, για να παραχθεί το MACI. Το MACI θα αποδεσμευτεί μετά από επιτυχή αποτελέσματα από δοκιμασίες που αξιολογούν τη βιωσιμότητα των χονδροκυττάρων, την ταυτότητα, τη δραστητικότητα, τον ελάχιστο αριθμό κυττάρων, την ενδοτοξίνη, τη στεριότητα πριν την αποδέσμευση και το μικρόπλασμα.

Το MACI θα σταλεί στο κέντρο θεραπείας. Τότε, μέσω μιας δεύτερης επέμβασης το MACI θα εμφυτευθεί στο σημείο που έχει υποστεί βλάβη ο χόνδρος στην προσβεβλημένη άρθρωση. Το εμφύτευμα MACI θα στερεωθεί στη θέση του μέσω μιας ινώδους κόλλας.

Ο χρόνος μεταξύ της λήψης της βιοψίας και της εμφύτευσης του MACI μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με λογιστικούς παράγοντες, επιπλέον της ποιότητας και του αριθμού των κυττάρων που λαμβάνονται από τη βιοψία. Ο ελάχιστος χρόνος είναι 6 εβδομάδες. Ωστόσο, τα κύτταρα μπορούν επίσης να κρυοσυντηρηθούν και να τεθούν σε αποθήκευση έως και για 24 μήνες έως ότου οριστεί μια ημέρα πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης.

Ο χειρουργός θα προγραμματίσει την ημερομηνία για την εμφύτευση του MACI σε συνεννόηση με τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ή τον τοπικό του αντιπρόσωπο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ΚΑΚ μπορεί να μην είναι σε θέση να παράγει κάποιο εμφύτευμα MACI από τα διαθέσιμα κύτταρα. Σε αυτήν την περίπτωση, ο ασθενής θα λάβει συμβουλές από το χειρουργό σχετικά με τον καλύτερο τρόπο δράσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται ως χειρουργικό απόβλητο σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο Χειρουργικής Τεχνικής.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Κοπεγχάγη Κ
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/847/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΜΕΝΟΣ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 51B
DK-2770 Kastrup
Δανία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 51B
DK-2770 Kastrup
Δανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή και που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε αυστηρά ειδικευμένο κύκλο ασθενών (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνήσει στο περιεχόμενο και στην παράδοση του Εκπαιδευτικού Προγράμματος με την Αρμόδια Εθνική Αρχή πριν την κυκλοφορία του MACI στο συγκεκριμένο κράτος-μέλος. Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει, πριν τη διανομή του προϊόντος σε κάποιο Ίδρυμα Υγειονομικής Περίθαλψης, ότι όλοι οι χειρουργοί και άλλοι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που εμπλέκονται στη διαχείριση και χορήγηση του MACI ή των στοιχείων του, καθώς και εκείνοι που εμπλέκονται στην παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MACI στο Ίδρυμα Υγειονομικής Περίθαλψης, θα λάβουν το εκπαιδευτικό σχήμα.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει την ιχνηλασιμότητα κάθε εμφυτεύματος χρησιμοποιώντας μοναδικούς αριθμούς ταυτοποίησης για κάθε βιοψία (Αριθμός ταυτοποίησης βιοψίας), μεμβράνη και τελικό προϊόν MACI (Αριθμός ταυτοποίησης ΚΑΚ), όπως περιγράφεται στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου.

Το εκπαιδευτικό σχήμα για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης θα περιέχει τα παρακάτω στοιχεία:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Εκπαιδευτικό υλικό για τις χειρουργικές διαδικασίες
- Εκπαιδευτικό υλικό για την κατάλληλη παρακολούθηση

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους χειρουργούς και άλλους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που εμπλέκονται στη χειρουργική θεραπεία ασθενών που έλαβαν MACI θα περιλαμβάνει τα παρακάτω βασικά θέματα:

- Καθοδήγηση για την επιλογή κατάλληλων ασθενών για θεραπεία με MACI και τη σημασία της χρήσης MACI μόνο στην εγκεκριμένη ένδειξη
- Είναι σημαντικό να εξηγηθούν στους ασθενείς:
 - Οι κίνδυνοι που συνδέονται με τις χειρουργικές διαδικασίες και το MACI
 - Η ανάγκη για κλινική παρακολούθηση
 - Η ανάγκη για αποκατάσταση μετά από επιδιόρθωση αρθρικού χόνδρου
- Ανάγκη για έλεγχο των δοτών με τη χρήση ερωτηματολογίων ασθενών και εργαστηριακών δοκιμών για ηπατίτιδα C, ηπατίτιδα B, HIV και σύφιλη
- Λεπτομέρειες σχετικά με τη συλλογή βιοψίας, καθώς και την αποθήκευση και τον χειρισμό της ληφθείσας βιοψίας
- Ότι το MACI είναι ένα αυτόλογο προϊόν και ότι θα πρέπει να χορηγείται μόνο στον ασθενή από τον οποίο συλλέχθηκε η βιοψία. Λεπτομέρειες σχετικά με τη λήψη, την αποθήκευση και τον χειρισμό του MACI, καθώς και την προετοιμασία του για εμφύτευση,

συμπεριλαμβανομένων διασταυρούμενων ελέγχων των στοιχείων των ασθενών και των αριθμών ταυτοποίησης βιοψίας και προϊόντος MACI

- Λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία εμφύτευσης
- Λεπτομέρειες σχετικά με την κατάλληλη απόρριψη των υπολειμμάτων του εμφυτεύματος MACI ή των μη χρησιμοποιημένων εμφυτευμάτων MACI
- Λεπτομέρειες σχετικά με την αναγνώριση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων των σημαντικών αναγνωρισμένων ή πιθανών κινδύνων του προϊόντος
- Λεπτομέρειες σχετικά με την κλινική παρακολούθηση

Το υλικό εκπαίδευσης για τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MACI θα περιλαμβάνει τα παρακάτω βασικά θέματα:

- Την ανάγκη για αποκατάσταση μετά από επιδιόρθωση αρθρικού χόνδρου
- Λεπτομέρειες σχετικά με την αναγνώριση των ενδείξεων και των συμπτωμάτων των σημαντικών αναγνωρισμένων ή πιθανών κινδύνων του προϊόντος
- Λεπτομέρειες σχετικά με το πρόγραμμα αποκατάστασης
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ, ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΣΑΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MACI 500.000 - 1.000.000 κύτταρα/cm² υπόστρωμα προς εμφύτευση
Αυτόλογα καλλιεργημένα χονδροκύτταρα τα οποία εφαρμόζονται σε μήτρα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα χονδροκύτταρα σε μεμβράνη κολλαγόνου Τύπου I/III 14,5 cm², με πυκνότητα μεταξύ 500.000 και 1.000.000 κυττάρων ανά cm²

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Άλλα συστατικά:

Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) με 4-(2-υδροξυαιθυλ)πιπεραζινο-1-αιθανοσουλφονικό οξύ του νατρίου (HEPES)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Υπόστρωμα προς εμφύτευση.

1 έως 2 υποστρώματα προς εμφύτευση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για εμφύτευση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 37°C στο εξωτερικό κουτί μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Οποιαδήποτε διαρροή ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται ως χειρουργικό υπόλειμμα σε συμμόρφωση με την τοπική πρακτική.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Κοπεγχάγη Κ
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/847/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα: {αριθμός παρτίδας}
Βιοψία: {αριθμός βιοψίας}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΤΡΥΒΑΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

MACI 500.000 - 1.000.000 κύτταρα/cm² υπόστρωμα προς εμφύτευση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός παρτίδας}

Ασθενής: (όνομα και ημερομηνία γέννησης {HH MM EEEE})

Βιοψία: {αριθμός βιοψίας}

Υπόστρωμα: 1/1

Υπόστρωμα: 1/2

Υπόστρωμα: 2/2

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 υπόστρωμα προς εμφύτευση.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

MACI 500.000 έως 1.000.000 κύτταρα/cm² προς εμφύτευση

Αυτόλογα καλλιεργημένα χονδροκύτταρα τα οποία εφαρμόζονται σε υπόστρωμα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το χειρουργό σας ή το φυσικοθεραπευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το χειρουργό ή το φυσικοθεραπευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Δείτε την παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το MACI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το MACI
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MACI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το MACI
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το MACI και ποια είναι η χρήση του

Το MACI χρησιμοποιείται σε ενήλικους για την επιδιόρθωση βλαβών στους χόνδρους της άρθρωσης του γόνατος. Ο χόνδρος είναι ένας ιστός ο οποίος υπάρχει σε όλες τις αρθρώσεις του σώματος. Προστατεύει τα άκρα των οστών και επιτρέπει την ομαλή λειτουργία των αρθρώσεων.

Το MACI είναι ένα εμφύτευμα που αποτελείται από μια χοίρειας προέλευσης (προερχόμενη από χοίρους) μεμβράνη κολλαγόνου, η οποία περιέχει κύτταρα του δικού σας χόνδρου (ονομαζόμενα αυτόλογα χονδροκύτταρα) και εμφυτεύεται στο γόνατό σας. Αυτόλογα σημαίνει ότι έχουν χρησιμοποιηθεί τα δικά σας κύτταρα που έχουν ληφθεί από το γόνατό σας (μέσω μιας βιοψίας) και έχουν καλλιεργηθεί εκτός σώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το MACI

Μην χρησιμοποιήσετε το MACI:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του MACI (αναφέρονται στην παράγραφο 6), ή σε προϊόντα χοίρου (προέρχονται από γουρούνια), βόειο ορό (μια πρωτεΐνη που έχει ληφθεί από αγελάδες) ή γενταμικίνη (αντιβιοτικό)
- εάν πάσχετε από σοβαρή οστεοαρθρίτιδα του γόνατος (ασθένεια του γόνατος που προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις με πόνο και πρήξιμο)
- εάν πάσχετε από φλεγμονώδη αρθρίτιδα ή φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων του γόνατος
- εάν πάσχετε από μια γνωστή αιμορραγική διαταραχή, η οποία δεν έχει διορθωθεί
- εάν έχετε επιφυσιακή αυξητική πλάκα του γόνατος που δεν είναι πλήρως κλειστή

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το εμφύτευμα MACI έχει παρασκευαστεί ειδικά για εσάς και δεν μπορεί να χορηγηθεί σε κάποιο άλλο ασθενή.

Το MACI πρέπει να εμφυτεύεται σε μια αρκετά υγιή άρθρωση. Αυτό σημαίνει ότι άλλα προβλήματα στην άρθρωση πρέπει να διορθωθούν πριν ή κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης του MACI.

Αν εμφανιστεί ξαφνικά ή έχετε πρόσφατο ιστορικό **λοιμώξεων των οστών ή των αρθρώσεων**, η θεραπεία σας με MACI πρέπει να καθυστερήσει προσωρινά έως ότου ο γιατρός σας κρίνει ότι έχετε αναρρώσει.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το χειρουργό σας εάν γνωρίζετε ότι έχετε προδιάθεση για αιμορραγία ή ανεπαρκή έλεγχο αιμορραγίας μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.

Μπορεί να σας χορηγηθούν επίσης αντιβιοτικά ή παυσίπονα για να συμβάλουν στη μείωση κάποιων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες .

Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε πιστά το πρόγραμμα αποκατάστασης που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Συζητήστε με το γιατρό ή το φυσικοθεραπευτή σας πότε θα αρχίσετε τη σωματική σας δραστηριότητα.

Ο χειρουργός σας θα σας δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τυχόν ειδικές παρατηρήσεις για τη δική σας περίπτωση.

Άλλες περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να χορηγηθεί MACI

Ακόμα και αν ο χειρουργός έχει ήδη λάβει ένα μικρό δείγμα κυττάρων χόνδρου (βιοψία), τα οποία χρειάζονται για την παρασκευή του εμφυτεύματος MACI, **είναι πιθανόν να μην είστε κατάλληλοι υποψήφιοι για θεραπεία με MACI.**

Αυτό συμβαίνει εάν:

- η βιοψία είναι ανεπαρκούς ποιότητας ώστε να παραχθεί το MACI για σας
- τα κύτταρα δεν μπορούν να καλλιεργηθούν στο εργαστήριο
- τα πολλαπλασιασμένα κύτταρα δεν πληρούν όλες τις απαιτήσεις που σχετίζονται με την ποιότητα.

Σε αυτές τις περιπτώσεις ο χειρουργός σας θα ενημερωθεί και ίσως χρειαστεί να επιλέξει μια εναλλακτική θεραπεία για εσάς.

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται η χρήση του MACI σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών οι οποίοι παρουσιάζουν γενικευμένη εκφύλιση του χόνδρου ή οστεοαρθρίτιδα (ασθένεια των αρθρώσεων με πόνο και πρήξιμο).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του MACI σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και MACI

Ενημερώστε το γιατρό, το χειρουργό ή το φυσικοθεραπευτή σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων των φαρμάκων χωρίς συνταγή γιατρού.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το χειρουργό σας για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ποιο αναλγητικό μπορείτε να χρησιμοποιήσετε με ασφάλεια.
Δεν συνιστάται η χορήγηση παυσίπονων στην άρθρωση.

Κύηση και θηλασμός

Η ασφαλής χρήση του MACI δεν έχει καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού.
Το MACI δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες.
Ενημερώστε το γιατρό ή το χειρουργό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.
Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το χειρουργό σας εάν θηλάζετε. Ανάλογα με την ιδιαίτερη κατάστασή σας, ο γιατρός ή ο χειρουργός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τη συνέχιση του θηλασμού ή όχι.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η χειρουργική επέμβαση θα έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές.
Η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανών μπορεί να περιορίζονται κατά τη διάρκεια της περιόδου αποκατάστασης ενώ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου πρέπει να τηρείτε αυστηρά τη συμβουλή του γιατρού, του χειρουργού ή του φυσικοθεραπευτή σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το MACI

Το MACI πρέπει να εμφυτεύεται μόνο από χειρουργούς που έχουν εκπαιδευτεί ειδικά για τέτοιου είδους χειρουργικές επεμβάσεις.

Μια μικρή ποσότητα αίματος (4ml) θα πρέπει να ληφθεί από ένα ειδικευμένο άτομο για εξέταση.

Θα χρειαστεί να περάσετε από δύο χειρουργικές επεμβάσεις για να λάβετε αυτή τη θεραπεία:

- Κατά την πρώτη επέμβαση ένα δείγμα υγρών κυττάρων του χόνδρου (βιοψία) θα ληφθεί από την άρθρωσή σας με **αρθροτομή ή αρθροσκόπηση**. Ο χειρουργός σας θα σας εξηγήσει τι είναι οι επεμβάσεις αρθροτομής ή αρθροσκόπησης.
Η βιοψία θα σταλεί στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων. Στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων, τα κύτταρα του χόνδρου σας θα καλλιεργηθούν άσηπτα (απαλλαγμένα από μικρόβια) σε θρεπτικό υλικό με σκοπό την αύξηση του αριθμού των κυττάρων και θα τοποθετηθούν πάνω σε μια αποστειρωμένη μεμβράνη κολλαγόνου για να παραχθεί το MACI.
- Το τελικό εμφύτευμα MACI θα σταλεί πίσω στο χειρουργό σας. Το MACI θα εμφυτευθεί στη συνέχεια στο σημείο βλάβης του χόνδρου στην άρθρωσή σας με μια δεύτερη επέμβαση. Το MACI θα στερεωθεί στη θέση του μέσω μιας **ινώδους κόλλας**. Η ινώδης κόλλα είναι ένα είδος κόλλας που παρασκευάζεται από πρωτεΐνες πήξης του ανθρώπινου αίματος.

Το **διάστημα** μεταξύ της βιοψίας και της εμφύτευσης του MACI μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ημερομηνία της επέμβασης και την ποιότητα και τον αριθμό των κυττάρων στη βιοψία. Κατά μέσο όρο αυτό διαρκεί 6 εβδομάδες. Ωστόσο, τα κύτταρα μπορούν επίσης να καταψυχθούν και να φυλαχτούν έως και για 2 έτη μέχρι εσείς και ο χειρουργός σας να ορίσετε μια κατάλληλη ημέρα πραγματοποίησης της επέμβασης. Ο χειρουργός σας θα προγραμματίσει την ημερομηνία για την εμφύτευση.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, το κέντρο επεξεργασίας κυττάρων μπορεί να μην είναι σε θέση να παράγει MACI από τα κύτταρά σας. Σε αυτήν την περίπτωση, ο χειρουργός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τον καλύτερο τρόπο δράσης.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το συγκεκριμένο πρόγραμμα αποκατάστασης που πρέπει να ακολουθήσετε μετά την επέμβαση.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το MACI μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μετά τη λήψη του MACI μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες αμέσως μετά από την εμφύτευση. Αυτές οι αντιδράσεις θα περιοριστούν σταδιακά με την πάροδο του χρόνου.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας δώσει άλλα φάρμακα για να σας βοηθήσει να μειωθούν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Επιπλοκές που μπορεί να σχετίζονται με το MACI ή με τη χειρουργική διαδικασία ή και με τα δύο. Τυχόν επιπλοκές οι οποίες σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση γόνατος γενικά ενδέχεται να περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (πήξη του αίματος βαθιά στη φλέβα) και πνευμονική εμβολή (πήξη του αίματος στον πνεύμονα λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας). **Εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα παρακάτω, παρακαλείσθε να ενημερώσετε άμεσα το γιατρό σας**, αφού ενδέχεται να πρόκειται για συμπτώματα πήξης του αίματος:

- δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος και ταχυπαλμία
- οίδημα, πόνο και ερυθρότητα στο πόδι

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την εμφύτευση του MACI:

Η ακόλουθη **όχι συχνή** ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 άτομο στα 100 :

- υπερβολική ανάπτυξη των χόνδρων.
- το μόσχευμα μπορεί να αποκολληθεί πλήρως ή μερικώς από τη βλάβη στην άρθρωση. Ίσως χρειαστείτε περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις για τη διόρθωσή του

Κίνδυνοι που σχετίζονται με αρθροτομή ή αρθροσκόπηση ή MACI

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις φέρουν κάποιον κίνδυνο. Ο χειρουργός σας μπορεί να σας δώσει εξηγήσεις.

Οι ακόλουθες **σπάνιες** ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 άτομο στα 1.000 :

- λοίμωξη
- φλεγμονή
- μετεγχειρητικός πόνος
- αιμορραγία στην άρθρωση
- δυσκαμψία των αρθρώσεων/μούδιασμα
- οίδημα της άρθρωσης
- πυρετός

Ο χειρουργός ή ο αναισθησιολόγος σας θα σας εξηγήσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τις επεμβάσεις, καθώς και τυχόν πρόσθετους ειδικούς κινδύνους που ισχύουν για εσάς, εξαιτίας του ιατρικού ιστορικού σας και της τρέχουσας ιατρικής σας κατάστασης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το χειρουργό ή το φυσικοθεραπευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το MACI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το MACI μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στο τρυβλίο μετά από τη ΛΗΞΗ.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 37°C στο εξωτερικό κουτί μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση.

Το MACI πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 6 ημέρες από την ημερομηνία της αποδέσμευσης.

Οποιαδήποτε διαρροή ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται ως χειρουργικό υπόλειμμα σε συμμόρφωση με την τοπική πρακτική.

Καθώς αυτό το προϊόν θα χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στο γόνατό σας, το προσωπικό του νοσοκομείου είναι υπεύθυνο για τη σωστή αποθήκευση του προϊόντος τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για την ορθή απόρριψη.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το MACI

Η **δραστική ουσία** του MACI είναι βιώσιμα αυτόλογα κύτταρα ανθρώπινου χόνδρου σε μεμβράνη κολλαγόνου 14,5 cm² Τύπου I/III, με πυκνότητα μεταξύ 0,5 και 1 εκατομμυρίου κυττάρων ανά cm².

Τα **άλλα συστατικά** είναι Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) με 4-(2-υδροξυαιθυλ)πιπεραζινο-1-αιθανοσουλφονικό οξύ του νατρίου (HEPES).

Εμφάνιση του MACI και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το εμφύτευμα είναι μια αδιαφανής, υπόλευκη μεμβράνη, η οποία παρέχεται σε 18 ml άχρωμου διαλύματος μέσα σε ένα τρυβλίο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 **Κοπεγχάγη Κ, Δανία**

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Κατά την πρώτη επέμβαση, ένα δείγμα υγιών κυττάρων του χόνδρου (βιοψία) θα ληφθεί από την προσβεβλημένη άρθρωση με αρθροτομή ή αρθροσκόπηση.

Η βιοψία θα σταλεί στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων. Στο κέντρο επεξεργασίας κυττάρων, τα κύτταρα του χόνδρου θα καλλιεργηθούν άσηπτα σε θρεπτικό υλικό με σκοπό την αύξηση του αριθμού

των κυττάρων και θα τοποθετηθούν πάνω σε μια αποστειρωμένη μεμβράνη κολλαγόνου, για να παραχθεί το MACI.

Το MACI θα σταλεί πίσω στο χειρουργό. Τότε, μέσω μιας δεύτερης επέμβασης το MACI θα εμφυτευθεί πάλι στο σημείο που έχει υποστεί βλάβη ο χόνδρος στην προσβεβλημένη άρθρωση. Το εμφύτευμα MACI θα στερεωθεί στη θέση του μέσω μιας ινώδους κόλλας.

Ο χρόνος μεταξύ της λήψης της βιοψίας και της εμφύτευσης του εμφυτεύματος MACI μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με λογιστικούς παράγοντες και την ποιότητα και τον αριθμό των κυττάρων στη βιοψία. Κατά μέσο όρο αυτό διαρκεί 6 εβδομάδες. Ωστόσο, τα κύτταρα μπορούν επίσης να κρυοσυντηρηθούν και να τεθούν σε αποθήκευση έως και για 2 έτη μέχρι ότου ο ασθενής και ο χειρουργός ορίσουν μια κατάλληλη ημέρα πραγματοποίησης της επέμβασης.

Ο χειρουργός θα προγραμματίσει την ημερομηνία για την εμφύτευση σε συνεννόηση με τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ή τον τοπικό του αντιπρόσωπο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ΚΑΚ μπορεί να μην είναι σε θέση να παράγει κάποιο εμφύτευμα MACI από τα διαθέσιμα κύτταρα. Σε αυτήν την περίπτωση, ο ασθενής θα λάβει συμβουλές από το χειρουργό σχετικά με τον καλύτερο τρόπο δράσης.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στο εγχειρίδιο Χειρουργικής Τεχνικής για περαιτέρω πληροφορίες.