

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MACI 500 000 kuni 1 000 000 rakku/cm² implantatsioonimaatriks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks implantaat sisaldab maatriksile kantud kirjeldatud omadustega autoloogseid kasvatatud kondrotsüüte.

2.1 Üldkirjeldus

Ex vivo kasvatatud, kirjeldatud omadustega elujõulised autoloogsed kondrotsüüdid, millel avalduvad kondrotsüüt-spetsiifilised markergeenid, külvatuna CE-märgistusega seapäritolu I/III tüüpi kollageenmembraanile.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga implantatsioonimaatriks koosneb kirjeldatud omadustega autoloogsetest kondrotsüütidest tihedusega 500 000 kuni 1 000 000 rakku cm² I/III tüüpi 14,5 cm² kollageenmembraanil, millele kirurg lõikab kahjustuse järgi õige suuruse ja kuju.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Implantatsioonimaatriks.

Implantaat on läbipaistmatu valkjas membraan, millele on külvatud kondrotsüüte ja mida turustatakse anumaskahjustuseks 18 ml värvitus lahuses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MACI on näidustatud põlve sümptomaatiliste, täispaksuses (III ja IV aste Outerbridge'i modifitseeritud skaalal) 3 cm²...20 cm² kõhrekahjustuste parandamiseks väljaarenenud luustikuga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MACI on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks.

MACI't peab manustama MACI kasutamise alal eriväljaõppe saanud ja pädev kirurg.

Annustamine

MACI manustatav kogus sõltub kõhrekahjustuse suurusest (pindala cm²). Raviv kirurg lõikab implantatsioonimaatriksi kahjustuse suuruse ja kuju järgi parajaks, et kahjustatud piirkond oleks

täielikult kaetud, ja implanteerib selle, rakkudega pool vastu eluskudet. Manustatav annus vastab 500 000 kuni 1 000 000 autoloogsele rakule implantatsioonimaatriksi cm² kohta.

Erirühmad

Eakad (üle 65 aasta vanused)

MACI kasutamist selles vanuserühmas ei ole uuritud. MACI kasutamine kõhre generaliseerunud degeneratsiooniga või osteoartriidiga eakatel ei ole soovitatav.

Lapsed

MACI ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Implantatsioon.

Kahjustuse põhjalt tuleb surnud koed eemaldada ainult kõhrealuse plaadini ja mitte läbi plaadi. Veritsemist läbi kõhrealuse plaadi tuleb vältida, kuid kui see tekib, tuleb see peatada. Hemostaatiliseks vahendiks sobib epinefriini või fibriini sisaldav koeliim (vt lõik 4.5), mida tuleb kanda mõõdukas koguses otse veritsemiskohtadele.

MACI implantatsioonil kasutatakse steriilset kirurgilist tehnikat ning nõutav on kahjustuse põhja ettevalmistamine ja fibriini sisaldava koeliimi kandmine kahjustuse põhjale ja servadele, et tagada implantaadi turvaline kinnitumine. Kirurgi äranägemisel võib lisaturvalisuse jaoks kasutada mõnda lahustuvat üksikõmblust.

Implanteerimisele peab järgnema sobiv taastusravi skeem (vt lõik 4.4).

Teavet MACI ettevalmistamise ja käsitlemise kohta lugege lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete, seapäritolu toodete või MACI tootmisjääkide, sealhulgas veiseseerumi ja gentamütsiini suhtes.
- Põlve raske osteoartriit.
- Põletikuline artriit, põletikuline liigesehaigus või ravimata kaasasündinud verehüübimishäired.
- Reie epifüüsi täielikult sulgumata kasvuplaadiga patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldiselt

MACI on autoloogne implantaat ja seda võib manustada ainult patsiendile, kelle jaoks see on valmistatud. MACI implanteeritakse artrotoomia käigus steriilsetes tingimustes. Kogemused MACI paigaldamisest põlve artroskoopia kaudu on piiratud, kuid raviv kirurg võib omal äranägemisel kasutada artroskoopilist tehnikat MACI paigaldamiseks.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu, liigese ja ümbritsevate pehmete kudede paikse põletiku või aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb protseduur edasi lükata kuni nende dokumenteeritud paranemiseni.

MACI olulise tähtsusega uuringusse ei kaasatud patsiente, kui neil oli anamneesis osteoartriit (Kellgren-Lawrence'i järgi 3. või 4. aste) ravi sihtmärgiks olevas põlves või kaasuv põletikuline haigus.

Paranemiseks soodsa keskkonna loomiseks tuleb enne MACI implantatsiooni või koos sellega ravida kaasuvaid patoloogiaid. Need on järgmised:

- Meniski patoloogia: Ebastabiilne või rebenenud menisk tuleb parandada, asendada või teha osaline meniskektoomia. MACI't ei soovitata patsientidele, kellele on tehtud täielik meniskektoomia, välja arvatud juhul, kui puuduv menisk asendatakse astmelise või samaaegse meniski siirdamisega.
- Ristsideme ebastabiilsus: Liiges ei tohi olla liiga lõtv. Eesmine ja tagumine ristside peavad mõlemad olema stabiilsed või need tuleb rekonstrueerida, et vähendada väändejõudu ja rotatsioonstressi liigesele.
- Väärasetsus: Kodarluu-reieluu liiges peab olema õiges asendis. Kodarluu-reieluu liigese ebanormaalse sisse- või väljapöördumuse koormus võib ohustada implantaati, ning tuleb kõrvaldada korrigeeriva osteotoomia või muu sarnase protseduuriga. Plokkide ja põlvekedra kahjustuste ravimisel tuleb korrigeerida põlvekedra ebanormaalne nihkumine enne MACI implantatsiooni või sellega samaaegselt.

Postoperatiivne hemartroos tekib peamiselt patsientidel, kellel on eelsoodumus verejooksudele või ebapiisava kirurgilise hemostaasi tõttu.

Enne kirurgilist ravi tuleb teha patsiendi verehüübivuse kontrolluuringud. Tromboosiprofülaktikaks tuleb manustada ravimeid vastavalt kohalikele ravijuhistele.

Tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid antibiootikumide profülaktilise kasutamise kohta ortopeedilises kirurgias.

MACI kasutamist teistes liigestes peale põlveliigese ei soovitata piiratud kogemuste tõttu.

MACI't tarnitakse pärast valideeritud steriilsuse kiirkontrolli mikroobide suhtes, et määrata kindlaks mikroobide kasvu puudumine. Tarne ajaks ei ole steriilsusuuringu lõplikud tulemused veel selgunud. Kui uuringutulemus näitab ebasteriilsust, võetakse raviarstiga ühendust, et arutada implantatsiooni ärajätmist või tegevusplaani, mis põhineb konkreetse patsiendi olukorral ja riskihinnangul.

Taastusravi

Niipea kui võimalik on soovitatav alustada kontrollitud füsioteraapiat, k.a varajane mobilisatsioon, harjutused liikumisulatusse parandamiseks ja piiratud koormamine, et soodustada siiriku arenemist ning vähendada operatsioonijärgsete tromboembooliajuhtude ja liigesejäikuse tekke riski.

Pärast implantatsiooni peab patsient järgima asjakohaselt kontrollitud ja etapiviisilist taastusravi programmi vastavalt raviarsti soovitudele MACI taastusravi juhendi põhjal. See peab sisaldama kindlaksmääratud või etapiviisilist kehalist aktiivsust, et minimeerida artrofibroosi tõenäosust, ja piiratud koormuse astmelist suurendamist. Sportliku tegevuse taas alustamine peab olema personaliseeritud vastavalt tervishoiuspetsialisti konsultatsioonile.

Juhtumid, mil MACI't ei ole võimalik tarnida

Mõnel juhul ei pruugi patsiendi algsed kondrotsüüdid olla kasvatatavad või ei ole väljastamise kriteeriumid (vt lõik 6.6) täidetud biopsia halva kvaliteedi, patsiendi eripära või tootmise ebaõnnestumise tõttu. Seetõttu võib juhtuda, et MACI't ei ole võimalik tarnida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koos MACI'ga ei tohi kasutada fibriini sisaldavaid koeliime, mille üheks komponendiks on formaldehüüd, sest formaldehüüd on kondrotsüütidele tsütotoksiline.

Operatsioonijärgse valu leevendamiseks soovitatakse kasutada suukaudseid valuvaigisteid, kuid valuvaigistite intraartikulaarne manustamine ei ole soovitatav, sest kokkupuutel ravimiga on uuringud näidanud kõrvaltoimeid liigesekõhrele ja kondrotsüütidele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed rasedatel kasutamise kohta on piiratud. Tavalisi reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei peeta asjakohasteks, arvestades ravimi olemust ja ettenähtud kliinilist kasutust. Kuivõrd tegemist on paikse ravimiga, ei ole MACI kõrvaltoimed rasedusele ootuspärased. MACI't implanteeritakse invasiivse kirurgia teel, mis ei ole raseduse ajal soovitatav.

Imetamine

MACI kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Kuivõrd tegemist on paikse ravimiga, ei ole MACI kõrvaltoimed imikule ootuspärased. MACI't implanteeritakse invasiivse kirurgia teel, mistõttu tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine, arvestades ravi kasulikkust naisele ja riski imikule.

Fertiilsus

MACI võimalike mõjude kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Protseduuri kirurgilise iseloomu tõttu on MACI implanteerimisel oluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ravile MACI'ga järgneval taastusravi perioodil peavad patsiendid konsulteerima raviarstiga ja järgima tema nõuandeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Rohkem kui 6000 patsiendi MACI'ga ravimisest saadud kogemuste põhjal võivad tüsistused olla seotud artrotoomiaprotseduuriga, üldised tüsistused seoses kirurgilise protseduuriga, muude põlvepatoloogiatega (nt sideme või meniski patoloogia) või biopsia võtmisega. Põlvekirurgia üldisteks tüsistusteks võivad olla ka süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia. On kindlaks tehtud muud tüsistused, mis on põhjuslikult seotud MACI'ga. MACI'ga seoses või perioperatiivsete tüsistustena on kindlaks tehtud järgmised riskid.

Seoses MACI kasutamisega:

- sümptomaatiline siiriku hüpertroofia,
- siiriku irdumine (täielik või osaline, võib viia võõrkehadeni liigeses või siirdamise ebaõnnestumiseni).

Perioperatiivsed tüsistused seoses põlvekirurgiaga:

- hemartroos,
- artrofibroos,
- operatsioonikoha paikne põletik,
- operatsioonikoha paikne infektsioon,
- trombembooliajuhud.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on kokkuleppeliselt määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Infektsioosne artriit Haavainfektsioon Paikne infektsioon
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused		Artrofibroos Sünoviit Tendiniit Hemartroos Artralgia Liigese efusioon Liigese turse Liigese jäikus Luuturse Liigese liikumisulatuse vähenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Põletik Hüpertermia Palavik Implantatsioonikoha turse
Uuringud		C-reaktiivse valgu taseme tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Siiriku irdumine Siiriku tüsistus Siiriku hüpertroofia	Siiriku kaotus Kõhrevigastus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Siiriku irdumine

Siiriku irdumine tähendab siiriku osalist või täielikku eraldumist kõhrealuse luu ja ümbritseva kõhre küljest. Siiriku täielik irdumine on tõsine tüsistus ja patsiendil võib pärast põlve ägedat distorsiooni tekkida lukustumine, valu ja turse.

Siiriku irdumise riskitegurid võivad muuhulgas olla halb patsiendivalik, soovitatava kirurgilise tehnika eiramine, kaasuvate patoloogiate korrigeerimata jätmine, taastusravi juhiste puudulik järgimine või põlve operatsioonijärgne trauma.

Siiriku hüpertroofia

MACI kasutamisel võib tüsistusena tekkida sümptomaatiline siiriku hüpertroofia.

Sümptomiteks võivad olla takistatud liikuvus või valu. MACI'ga ravitud patsientide hulgas ei ole teadaolevaid riskirühmi ning spetsiifilisi riskitegureid siiriku hüpertroofia tekkeks. Võib osutada vajalikuks patsiendilt hüpertroofilise koe eemaldamine artroskoopia abil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu

4.9 Üleannustamine

Ei kohaldata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX02

MACI'ga ei ole tehtud kliinilise farmakoloogia uuringuid. Käesolevad kliinilised ja mittekliinilised andmed näitavad, et autoloogsete kondrotsüütide viimine kollageenmembraanile soodustab külvatud rakkude vohamist ja rediferentseerumist, mille tulemusel võib tekkida hüaliinisarnase kõhre paranduskoe süntees.

MACI kasutamist on uuritud paralleelrühmadega randomiseeritud avatud uuringus 144 patsiendiga, kellel olid Outerbridge'i järgi III või IV astme koldelised põlve kõhrekahjustused 3 cm²...20 cm² (mediaan 4 cm²). 72 patsiendile manustati MACI't ja 72 said mikrofraktuurravi. Patsientide vanuse mediaan oli 34...35 aastat (vanusevahemik: 18...54) ja kehamassi indeksi mediaan 26. Enamikul patsientidest oli tehtud vähemalt 1 varasem ortopeediline kirurgiline protseduur põlvel. MACI oli mikrofraktuurraviga võrreldes parem valu leevendamisel ja funktsiooni parandamisel KOOS-skaala järgi (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*, põlvevigastuste ja osteoartriidi ravitulemuste skoor). Ravivastuste määrad on esitatud allpool tabelis 1.

Ravi ebaõnnestus 4 patsiendil mikrofraktuurravi rühmas, võrreldes ühe patsiendiga MACI ravirühmas. Kõhretaastamise Rahvusvahelise Seltsi (*International Cartilage Repair Society*, ICRS) II histoloogilise üldhinnangu skoori ja MRT-s kahjustuse täitumise skoori alusel hinnatud kõhre paranemise struktuursed markerid kummagi ravi korral oluliselt ei erinevad.

Tabel 1: Ravivastuse määr KOOS-skaalal*; kogu analüüsitud kogum

n (%)	MACI N = 72	Mikrofraktuurravi N = 72	p-väärtus
10. visiit (104. nädal), kihitatud keskuse alusel			
Ravivastusega	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Ravivastuseta	9 (12,50)	20 (27,78)	
Puuduvad	0	3 (4,17)	
10. visiit (104. nädal), kihitamata			
Ravivastusega	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Ravivastuseta	7 (9,72)	18 (25,00)	
Puuduvad	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Ravivastuse määr KOOS-skaalal: ravivastus on määratletud lähteväärtuse vähemalt 10-punktilise paranemisena 100-punktilisel põlvevigastuste ja osteoartriidi ravitulemuste skaalal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada MACI'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta reie epifüüsi kasvuplaadi sulgumisest kuni vähem kui 18 aasta vanuseni. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tavapäraseid kliinilise farmakoloogia uuringuid ei ole MACI'ga tehtud. MACI farmakokineetika on seotud kollageenmembraani resorbeerumisega, mis on proteolüütiline protsess, mida teostavad kahjustuse läheduses asuvad rakud. Membraan resorbeerub mõne kuu jooksul pärast implanteerimist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

MACI implanteerimisel küülikutele ja hobustele saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilised *in vitro* uuringud näitasid, et kollageenmembraan on mittetsütotoksiline, mittemutageenne, mittereaktiivne (lüh- ja pikaajalisel implanteerimisel), mittesensitiseeriv, väga vähe ärritav ja mittetoksiline (ägeda süsteemse toksilisuse osas).

Loomkatse küülikutega näitas, et 3 kuu möödumisel implantatsioonist oli kahjustuse lähedal minimaalselt põletikulisi rakke ja varieeruv kondrogeenes. Loomkatses hobustega täheldati 3 kuu möödumisel vähesel põletikulise reaktsiooni nähte, mida iseloomustasid sünoviaalvedeliku hulga vähenemine ja lümfotsüütide vähenemine kogunemine sünoviaalkihis. 6 kuu pärast olid need nähud leevenenud ja sünoviaalkiht väliselt normaalne. Tugeva põletikulise reaktsiooni nähud puudusid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (DMEM; veevaba kaltsiumkloriid, raud(III)nitraatnonahüdraat, kaaliumkloriid, veevaba magneesiumsulfaat, naatriumkloriid, naatriumvesinikkarbonaat, kaaliumdivesinikfosfaathüdraat, glükoos, arginiinvesinikkloriid, tsüstiindivesinikkloriid, glutamiin, glütsiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, isoleutsiin, leutsiin, lüsiinvesinikkloriid, L-metioniin, fenüülalaniin, seriin, treoniin, trüptofaan, dinaatriumtürosiindihüdraat, valiin, kaltsiumpantotenaat, koliinkloriid, foolhape, i-inositol, niatsiinamiid, riboflaviin, tiamiinvesinikkloriid, püridoksiinvesinikkloriid) koos naatrium 4-(2-hüdroksüetüül) piperasiin-1-etaansulfoonhappega (HEPES), mille pH'd on korrigeeritud soolhappega või naatriumhüdroksiidiga ja osmolaarsust naatriumkloriidiga.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

6 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kuni kasutamiseni tuleb hoida MACI't välispakendis. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Hoida transpordikarpi temperatuuril kuni 37 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

MACI-t tarnitakse spetsiaalsetes steriilsetes suletud läbipaistvates polüstüreenanumates.

Üks anum sisaldab ühte implantatsioonimaatriksit, mida hoiab paigal roheline polükarbonaadist X-rõngas, ning on suletud rohelise polükarbonaatkanega.

Iga anum on õhukindlalt pakitud gammakiirgusega kiiritatud läbipaistvasse kilekotti.

MACI't tarnitakse 1 kuni 2 anumaski, mis on transpordiks asetatud 95 kPa kotti (väliskott) koos absorbeeriva materjaliga.

See pakend on suletud väliskarbis, mis on geelipakkidega vooderdatud kaitseks ümbritseva keskkonna eest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Esimese protseduuri ajal võetakse kahjustatud liigesest artrotoomia või artroskoopia abil terve kõhrkoe näidis (biopsia).

Biopsia saadetakse rakkude töötlemise ettevõttesse. Rakkude töötlemise ettevõttes kasvatatakse kõhrerakke aseptiliselt söötmes rakkude arvu suurendamiseks ja kantakse MACI valmistamiseks steriilsele I/III tüüpi CE märgistusega seapärilise kollageenmembraanile. MACI väljastatakse pärast edukaid uuringutulemusi, millega hinnatakse kondrotsüütide elujõulisust, identiteeti, tugevust, rakkude minimaalset arvu, endotoksiinide sisaldust, väljastamiseelset steriilsust ja mükoplasmasisaldust.

MACI saadetakse ravisutusse. Nüüd implanteeritakse MACI teise protseduuri käigus kahjustunud liigese kõhrkahjustusele. MACI implantaat kinnitatakse paigale fibrini sisaldava koeliimiga.

Biopsia võtmisest MACI implanteerimiseni kuluv aeg sõltub ka logistilistest teguritest lisaks biopsial saadud rakkude kvaliteedile ja arvule. Minimaalne ajavahemik on 6 nädalat, kuid rakke võidakse ka säilitamiseks külmutada ja säilitada kuni 24 kuud operatsiooni aja kindlaksmääramiseni.

Kirurg määrab MACI implantatsiooni aja, konsulteerides müügiloa hoidja või selle kohaliku esindajaga. Harvadel juhtudel ei ole müügiloa hoidjal võimalik olemasolevatest rakkudest MACI implantaati valmistada. Sel juhul nõustab kirurg patsienti edasise parima tegevuskava osas.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada kirurgiliste jäätmetena vastavalt kohalikele nõuetele.

Lisateavet lugege kirurgilise meetodi juhendist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhaageni K
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/847/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27/06/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Taani

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim, kasutamiseks ainult teatavates kindlates piirkondades (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja kooskõlastab enne MACI turuletoomist liikmesriigis vastava riigi pädeva ametiasutusega teabeprogrammi sisu ja edastamise korra. Müügiloa hoidja tagab enne ravimpreparaadi turustamist igale raviasutusele kõikide selles raviasutuses MACI või selle komponentide käsitlemise

või manustamisega, samuti MACI'ga ravitavate patsientide järelkontrolliga seotud kirurgide ja muude tervishoiutöötajate varustamise teabepaketiga.

Müügiloa hoidja tagab iga implantaadi jälgitavuse ainulaadse tunnusnumbri määramisega igale biopsiale (biopsia tunnusnumber), membraanile ja lõplikule ravimpreparaadile MACI (müügiloa hoidja tunnusnumber), nagu riskijuhtimiskavas kirjeldatud.

Tervishoiutöötajate teabepakett peab sisaldama järgmisi komponente:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- kirurgiliste protseduuride teabematerjal
- järelkontrolli teabematerjal

MACI't saavate patsientide kirurgilises ravis osalevate kirurgide ja muude tervishoiutöötajate teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Juhised MACI'ga raviks sobivate patsientide valimiseks ning MACI ainult heakskiidetud näidustusel kasutamise tähtsus
- Patsientidele järgmiste asjaolude selgitamise tähtsus:
 - kirurgiliste protseduuride ja MACI'ga seotud riskid
 - kliinilise järelkontrolli vajadus
 - taastusravi vajalikkus pärast liigesekõhre kahjustuste taastamist
- Vajadus teha doonoritele sõeluuring, kasutades patsiendiküsimustikke ja laboratoorseid analüüse C-hepatiidi, B-hepatiidi, HIV ja süüfilise suhtes
- Biopsia võtmise, säilitamise ja käsitlemise üksikasjalik kirjeldus
- Et MACI on autoloogne ravimpreparaat, mida võib manustada ainult patsiendile, kellelt biopsia on võetud. MACI vastuvõtmise, säilitamise ja käsitlemise ning implanteerimiseks ettevalmistamise kirjeldus, sealhulgas patsiendi andmete võrdlemine biopsia tunnuskoode ja ravimpreparaat MACI tunnuskoodega
- Implantatsiooni protseduuri üksikasjad
- MACI implantaadi äralõigatavate osade või kasutamata MACI implantaatide hävitamise üksikasjad
- Ravimpreparaadi kasutamisega kaasnevate väljaselgitatud või potentsiaalsete riskidega seotud nähtude ja sümptomite üksikasjalik kirjeldus nende äratundmiseks
- Kliinilise järelkontrolli üksikasjad

MACI'ga ravitavate patsientide järelkontrolliga seotud tervishoiutöötajate teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- taastusravi vajalikkus pärast liigesekõhre kahjustuste taastamist
- ravimpreparaadi kasutamisega kaasnevate väljaselgitatud või potentsiaalsete riskidega seotud nähtude ja sümptomite üksikasjalik kirjeldus nende äratundmiseks
- taastusravi programmi üksikasjad
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP, KOTT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

MACI 500 000 – 1 000 000 rakku/cm² implantatsioonimaatriks
Maatriksile kantud kirjeldatud omadustega autoloogsed kasvatatud kondrotsüüdid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed kondrotsüüdid 14,5 cm² I/III tüüpi kollageenist kollageenmembraanil tihedusega 500 000 kuni 1 000 000 rakku/cm²

3. ABIAINED

Teised koostisained:
Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (DMEM) koos
naatrium4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-etaansulfoonhappega (HEPES)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantatsioonimaatriks.
1 kuni 2 implatsioonimaatriksit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Implantatsioon.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Hoida kuni kasutamiseni temperatuuril kuni 37 °C, välispakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ülejääk või jäätmematerjal tuleb hävitada kirurgiliste jäätmetena vastavalt kohalikule nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhaageni K
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/847/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr: {partii number}
Biopsia nr: {biopsia number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ANUM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MACI 500 000 - 1 000 000 rakku/cm² implantatsioonimaatriks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot: {partii number}

Patsient: (nimi ja sünniaeg {PP. kuu.AAAA})

Biopsia nr: {biopsia number}

Maatriks: 1/1

Maatriks: 1/2

Maatriks: 2/2

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 implantatsioonimaatriks.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MACI 500 000-1 000 000 rakku/cm² implanteerimiseks

Maatriksile kantud kirjeldatud omadustega autoloogsed kasvatatud kondrotsüüdid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MACI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MACI kasutamist
3. Kuidas MACI't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MACI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MACI ja milleks seda kasutatakse

MACI't kasutatakse täiskasvanutel põlveliigese kõhrekahjustuste taastamiseks. Kõhr on igas liigeses sisalduv kude; see kaitseb luude otsi ja võimaldab liigestel sujuvalt toimida.

MACI on implantaat, mis koosneb seapäritolu (pärineb sigadelt) kollageenmembraanist, see sisaldab teie enda kõhrerakke (nimetatakse autoloogseteks kondrotsüütideks) ja mis siiratakse teie põlveliigesesse. Autoloogne tähendab, et kasutatakse teie enda rakke, mis on võetud teie põlvest (biopsia teel) ning kasvatatud väljaspool keha.

2. Mida on vaja teada enne MACI kasutamist

Ärge kasutage MACI't:

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6), seapäritolu toodete, veisepäritolu seerumi (veisepäritolu valk) või gentamütsiini (antibiootikum) suhtes allergiline,
- kui teil on põlve raske osteoartriit (valu ja turset põhjustav liigeshaigus),
- kui teil on hetkel põletikuline artriit või põletikuline põlveliigese haigus,
- kui teil on teadaolev ravimata veritsushäire,
- teie põlve kasvuplaat ei ole täielikult sulgunud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie MACI implantaat on valmistatud spetsiaalselt teile ja seda ei saa manustada ühelegi teisele patsiendile.

MACI't võib siirata ainult piisavalt tervesse liigesesse. See tähendab, et muud liigese probleemid tuleb enne MACI implanteerimist või selle ajal korda saada.

Kui teil tekib äkki või on hiljuti olnud **luu või liigese infektsioon**, tuleb teie ravi MACI'ga ajutiselt edasi lükata, kuni olete arsti hinnangul paranenud.

Öelge oma arstile või kirurgile, kui teil on teadaolev eelsoodumus veritsemisele või verejooksude aeglasele peatumisele pärast kirurgilisi protseduure.

Teatavate kõrvaltoimete vähendamiseks võidakse teile määrata ka antibiootikume või valuvaigisteid.

Tähtis on järgida hoolikalt arsti soovitatud taastusravi kava. Kehalise koormusega taasalusamise kohta pidage nõu oma arsti või füsioterapeudiga.

Kirurg annab teile lisateavet teie haigusjuhtu puudutavate mistahes eriliste asjaolude kohta.

Muud olukorrad, mil MACI't ei ole võimalik manustada

On võimalik, et ravi MACI'ga ei saa teile teha, isegi kui kirurg on teilt juba võtnud väikese kõhrerakkude proovi (biopsia) MACI implantaadi valmistamiseks.

Sellised olukorrad on järgnevad:

- koeproov ei ole piisava kvaliteediga teile MACI valmistamiseks ,
- rakke ei saa laboratooriumis kasvatada,
- kasvatatud rakud ei vasta kõikidele kvaliteedinõuetele.

Sellises olukorras teavitatakse teie kirurgi, kes võib valida teile alternatiivse raviviisi.

Eakad

MACI't ei soovitata kasutada üle 65 aasta vanustel patsientidel, kellel on kõhre generaliseerunud degeneratsioon või osteoartriit (valu ja turset põhjustav liigeshaigus).

Lapsed ja noorukid

MACI't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja MACI

Teatage oma arstile, kirurgile või füsioterapeudile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud, mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Küsi oma arstilt või kirurgilt lisateavet valuvaigistite kohta, mida võite ohutult kasutada. Valuvaigistite manustamine liigesesse ei ole soovitatav.

Rasedus ja imetamine

MACI kasutamise ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole tõestatud.

MACI't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Teatage oma arstile või kirurgile, kui olete rase või arvate end olevat rase.

Imetamise korral pidage nõu arsti või kirurgiga. Arst või kirurg annab teile nõu olenevalt teie konkreetses olukorras, kas imetamist tuleks jätkata või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kirurgiline protseduur mõjutab oluliselt teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

Autojuhtimise ja masinatega töötamise võime võib olla taastusravi ajal piiratud ning sel ajal peate rangelt järgima oma arsti, kirurgi või füsioterapeudi nõuandeid.

3. Kuidas MACI't kasutada

MACI't võib implanteerida ainult sellise kirurgilise ravi erikoolituse saanud kirurg.

Vastava väljaõppega töötaja võtab teilt vereanalüüsiks väikese koguse verd (4 ml).

Selle ravi saamiseks tuleb teile teha **kaks kirurgilist protseduuri**:

1. Esimese protseduuri käigus võetakse teie liigesest artrotoomia või artroskoopia teel tervete kõhrerakkude proov (biopsia). Kirurg selgitab teile artrotoomia ja artroskoopia protseduuri olemust.

Biopsia saadetakse rakkude töötlemise ettevõttesse. Rakkude töötlemise ettevõttes kasvatatakse teie kõhrerakke aseptiliselt (mikroobivabalt) söötmes rakkude arvu suurendamiseks ja kantakse need MACI valmistamiseks steriilsele kollageenmembraanile.

2. Lõplik MACI implantaat saadetakse teie kirurgile tagasi. Seejärel siirdatakse MACI teise protseduuri käigus teie liigese kõhrekahjustuse kohale. MACI kinnitatakse paigale **fibriini sisaldava koeliimiga**. Fibriini sisaldav koeliim on inimese vere hüübimist soodustavatest valkudest valmistatud liim.

Ajavahemik biopsiast kuni MACI siirdamiseni võib olla erinev, sõltuvalt protseduuri kuupäevast ning koeproovi rakkude kvaliteedist ja arvust. See aeg on keskmiselt 6 nädalat, kuid rakke võidakse ka külmutada ja säilitada kuni 2 aastat kirurgiaks sobiva kuupäeva kokkuleppimiseni teie ja kirurgi vahel. Teie kirurg määrab siirdamise kuupäeva. Harvadel juhtudel ei ole rakkude töötlemise ettevõttel võimalik teie rakkudest MACI't valmistada. Sel juhul nõustab kirurg teid edasise parima tegevuskava osas.

Teie arst arutab teiega läbi teie operatsioonijärgse taastusravi kava.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka MACI põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

MACI'ga ravimisel võivad kõrvaltoimed tekkida varsti pärast siirdamist. Need toimed aja jooksul järk-järgult vähenevad.

Kõrvaltoimete vähendamiseks võib arst määrata teile teisi ravimeid (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Tüsistused võivad olla seotud MACI'ga, kirurgilise protseduuri või mõlemaga. Üldised põlvekirurgiaga seotud tüsistused võivad olla süvaveenitromboos (verehüüve süvaveenis) ja kopsuarteri trombemboolia (kopsuarteri sulgus verehüübe tõttu). **Järgmiste nähtude tekkimisel pöörduge kohe oma arsti poole**, sest need võivad olla trombi sümptomid:

- hingamisraskused, valu rindkeres ja südameklõppimine;
- jalaturse, jalavalu ja punetus.

MACI implanteerimisega kaasnevad riskid:

Järgmisi **aeg-ajalt** esinevaid kõrvaltoimeid võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st:

- kõhre liigne vohamine,
- siirik võib liigesekahjustuselt täielikult või osaliselt irduda; võite vajada täiendavat operatsiooni selle parandamiseks.

Artrotoomia või artroskoopia või MACI'ga seotud riskid

Iga kirurgilise protseduuriga kaasneb teatav risk. Teie kirurg võib teile neid riske selgitada.

Järgmised **harvad** kõrvaltoimed võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- infektsioon,
- põletik,
- operatsioonijärgne valu,
- liigese veritsemine ,
- liigese jäikus/tuimus,
- liigese turse,
- palavik.

Arst või anestezioloog selgitab teile protseduuridega seotud riske ning võimalikke täiendavaid teiega seotud spetsiifilisi riske, mis tulenevad teie põetud haigustest ja tervislikust seisundist.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, kirurgi või füsioterapeudiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.raviamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MACI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage MACI't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja anumal pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Hoida temperatuuril kuni 37 °C välispakendis kuni kasutamiseni.

MACI't tuleb kasutada 6 päeva jooksul pärast väljastamiskuupäeva.

Ülejääk või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kirurgiliste jäätmete kohalikule nõuetele.

Seda ravimpreparaati kasutatakse teie põlveoperatsioonil ja ravimpreparaadi õige säilitamise eest enne ja pärast kasutamist ning hävitamise eest vastutab haigla personal.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MACI sisaldab

MACI **toimeaine** on inimese elujõulised autoloogsed kõhrerakud 14,5 cm² I/III tüüpi kollageenmembraanil tihedusega 0,5 kuni 1 miljon rakku cm² kohta.

Teised koostisosad on Dulbecco modifitseeritud Eagle'i sööde (DMEM) koos naatrium 4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-etaansulfoonhappega (HEPES).

Kuidas MACI välja näeb ja pakendi sisu

Implantaat on läbipaistmatu valkjase membraan, mida tarnitakse mahutis, milles on 18 ml värvitut lahust.

Müügiloo hoidja

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kopenhaageni K, Taani

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Esimese protseduuri ajal võetakse kahjustatud liigesest artrotoomia või artroskoopia abil tervete kõhrerakkude näidis (biopsia).

Biopsia saadetakse rakkude töötlemise ettevõttesse. Rakkude töötlemise ettevõttes kasvatatakse kõhrerakke aseptiliselt söötmes rakkude arvu suurendamiseks ja kantakse MACI valmistamiseks steriilsele kollageenmembraanile.

MACI saadetakse tagasi kirurgile. Nüüd implanteeritakse MACI teise protseduuri käigus kahjustunud liigese kõhrekahjustusele. MACI implantaat kinnitatakse paigale fibriini sisaldava koeliimiga.

Biopsia võtmisest MACI implanteerimiseni kuluv aeg sõltub ka logistilistest teguritest lisaks biopsial saadud rakkude kvaliteedile ja arvule. Minimaalne ajavahemik on 6 nädalat, kuid rakke võidakse ka säilitamiseks külmutada ja säilitada kuni 24 kuud operatsiooniaja kokkuleppimiseni patsiendi ja kirurgi vahel.

Kirurg määrab MACI implantatsiooniaja, konsulteerides müügiloa hoidja või selle kohaliku esindajaga. Harvadel juhtudel ei ole müügiloa hoidjal võimalik olemasolevatest rakkudest MACI implantaati valmistada. Sel juhul nõustab kirurg patsienti edasise parima tegevuskava osas.

Lisateavet lugege kirurgilise meetodi juhendist.