

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MACI 500 000–1 000 000 solua/cm² implantaattimatriksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen implantaatti sisältää matriksiin istutettuja karakterisoituja autologisia viljeltyjä rustosoluja.

2.1 Yleiskuvaus

Karakterisoituja, *ex vivo* kasvatettuja, elinkykyisiä autologisia rustosoluja, jotka ilmentävät rustosoluspesifisiä markkerigeenejä, CE-merkityssä, sioista peräisin olevassa tyypin I/III kollageenimatriksissa.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi implantaattimatriksi koostuu karakterisoiduista autologisista rustosoluista 14,5 cm²:n tyypin I/III kollageenimatriksissa tiheytenä 500 000–1 000 000 solua/cm². Kirurgi leikkaa matriksin vaurion kokoa ja muotoa vastaavaksi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Implantaattimatriksi.

Implantaatti on läpikuultamaton, luonnonvalkoinen matriksi, johon on siirrostettu rustosoluja ja joka toimitetaan maljalla, jossa on 18 ml väritöntä liuosta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MACI on tarkoitettu polven oireilevien, täysipaksuisten (kooltaan 3–20 cm²) rustovaurioiden korjaamiseen (modifioidun Outerbridge-luokituksen aste III ja IV) aikuisilla potilailla, joiden luusto on täysin kehittynyt.

4.2 Annostus ja antotapa

MACI on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.

MACI-valmisteen saa implantoida vain kirurgi, joka on saanut erityisen koulutuksen ja pätevyyden MACI-valmisteen käyttöön.

Annostus

Implantoitavan MACI-valmisteen määrä riippuu rustovaurion koosta (pinta-ala cm²:nä). Hoitava kirurgi leikkaa implantaattimatriksin vaurion kokoa ja muotoa vastaavaksi sen varmistamiseksi, että vaurioalue peittyy kokonaan, ja implantoi sen solupuoli alaspäin. Implantoitava määrä vastaa 500 000–1 000 000 autologista solua/implantaattimatriksin cm².

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

MACI-valmisteen käyttöä tässä ikäryhmässä ei ole tutkittu. MACI-valmisteen käyttöä iäkkäille potilaille, joilla on ruston yleistynyttä rappeutumista tai osteoartriitti, ei suositella.

Pediatriset potilaat

MACI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Implantointiin.

Vaurioalue on revidoitava vain rustonalaiseen levyyn asti, ei sen läpi. Verenvuotoa rustonalaisen levyn läpi on vältettävä, mutta jos sitä ilmenee, se on tyrehdytettävä. Adrenaliini tai kudossiima (ks. kohta 4.5), jota käytetään niukasti suoraan verenvuotokohtiin, on sopiva hemostaattinen aine.

MACI-valmisteen implantointi toteutetaan käyttämällä steriilejä leikkaustekniikoita ja se edellyttää sekä vaurioalueen valmistelua että kudossiiman annostelua vaurion pohjaan ja reunaan implantaatin kiinnittämiseksi. Kirurgin harkinnan mukaisesti voidaan myös käyttää joitakin resorboituvia katko-ompeleita kiinnityksen varmistamiseksi.

Implantoinnin jälkeen on järjestettävä asianmukainen kuntoutusohjelma (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 MACI-valmisteen valmistelua ja käsittelyä koskevia tietoja.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, sioista peräisin oleville tuotteille tai MACI-valmisteen tuotannosta saadulle jäännösoskmentille, mukaan lukien naudan seerumi ja gentamisiini.
- Polven vakava osteoartriitti.
- Tulehduksellinen artriitti, tulehduksellinen nivelsairaus tai korjaamattomat synnynnäiset hyytymishäiriöt.
- Potilaat, joilla femoraalinen epifysiaalinen kasvulevy ei ole täysin sulkeutunut.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

MACI on autologinen implantaatti, ja sitä saa käyttää vain potilaalle, jota varten se on valmistettu. MACI-valmisteen implantointi toteutetaan artrotomian aikana steriileissä olosuhteissa. MACI-valmisteen asettamisesta polveen nivelentähystystä käyttämällä on vain vähän kokemuksia. Artroskooppisia tekniikoita voidaan kuitenkin soveltaa MACI-valmisteen asettamiseen hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on paikallisia tulehduksia tai aktiivisia infektioita luussa, nivelessä tai ympäröivässä pehmytkudoksessa, hoitoa on lykättävä tilapäisesti, kunnes toipuminen on vahvistettu.

Keskeisessä MACI-tutkimuksessa potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli ollut osteoartriitti (Kellgren-Lawrence-luokitus 3 tai 4) kohteena olevassa polvessa, tai heillä oli samanaikainen tulehdustauti. Jotta syntyisi suotuisa ympäristö paranemiselle, samanaikaiset sairaustilat on hoidettava ennen MACI-valmisteen implantointia tai samanaikaisesti sen kanssa. Näitä ovat mm. seuraavat:

- Nivelkierukan sairaustila: epästabiili tai repeytynyt nivelkierukka on korjattava, vaihdettava tai sille on tehtävä osittainen nivelkierukan poistoleikkaus. MACI-valmistetta ei suositella potilaille, joille on tehty täydellinen nivelkierukan poistoleikkaus, ellei nivelkierukan puuttumista voida hoitaa vaiheittaisella tai samanaikaisella nivelkierukkasiirteellä.
- Ristisiteen epästabiilius: nivel ei saa olla liian löysä. Sekä etu- että takaristisiteen on oltava stabiili tai ne on rekonstruoitava leikkausvoimien ja kierto kuormituksen vähentämiseksi nivelessä.
- Väärä linjaus: tibiofemoraalisen nivelen tulee olla oikeassa linjassa. Tibiofemoraalisen nivelen epänormaalin sisään- tai uloskääntymisen aiheuttama kuormitus voi vaarantaa implantaatin, ja se on hoidettava korjaavalla osteotomialla tai vastaavalla toimenpiteellä. Troklearisia ja patellaarisia vaurioita hoidettaessa epänormaali polvilumpion liike telaurassa on korjattava ennen MACI-valmisteen implantointia tai sen aikana.

Leikkauksen jälkeinen hemartroosi ilmenee lähinnä potilailla, joilla on verenvuototaipumusta tai joiden verenvuodon tyrehtyttäminen leikkauksen yhteydessä on vaikeaa. Potilaan hemostaasitoiminnot on seulottava ennen leikkausta. Tromboprofylaksia on annettava paikallisten suositusten mukaisesti.

Antibioottiprofylaksin käytössä ortopedisen leikkauksen yhteydessä on noudatettava paikallisia hoitosuosituksia.

Vähäisen kokemuksen vuoksi MACI-valmisteen käyttöä muissa nivelissä kuin polvessa ei suositella.

MACI toimitetaan, kun mikrobikasvun puuttumisen toteamiseksi on tehty validoitu nopea mikrobisteriliteettimääritys. Lopullisen steriliteettimäärityksen tulokset eivät ole saatavilla toimitushetkellä. Jos positiivisia steriliteettituloksia saadaan, hoitavaan lääkäriin otetaan yhteyttä ja keskustellaan joko implantoinnin peruuttamisesta tai toimintasuunnitelmasta, joka perustuu potilaan tilanteeseen ja riskiarviointiin.

Kuntoutus

Siirteen kypsymisen edistämiseksi ja leikkauksen jälkeisten tromboembolisten tapahtumien ja nivelen jäykistymisen riskin pienentämiseksi suositellaan ohjattua fysioterapiaa, joka sisältää muun muassa varhaisen mobilisoinnin, liikerataharjoitukset ja osittaisen raajaan varaamisen, mahdollisimman pian toimenpiteen jälkeen.

Implantoinnin jälkeen potilaan on noudatettava asianmukaisesti valvottua MACI-kuntoutusoppaaseen perustuvaa vaiheittaista kuntoutusohjelmaa hoitavan lääkärin suositusten mukaisesti. Ohjelman pitää sisältää erikseen määriteltyä tai potilaan tilanteen mukaan valittua liikuntaa artrofibroosin todennäköisyyden pienentämiseksi ja asteittain lisättävää osittaista raajaan varaamista. Urheiluharrastuksen aloittamisesta uudelleen on neuvoteltava tapauskohtaisesti hoitoalan ammattilaisten kanssa.

Tapaukset, joissa MACI-valmistetta ei voida toimittaa

Joskus voi käydä niin, että lähteenä olevat potilaan rustosolut eivät kasva tai että vapautuskriteerit (ks. kohta 6.6) eivät täyty biopsianäytteen huonolaatuisuuden, potilaan ominaisuuksien tai valmistusvian vuoksi. Siksi on mahdollista, että MACI-valmistetta ei voida toimittaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Formaldehydiä sisältäviä kudoslääkkeitä ei saa käyttää MACI-valmisteen kanssa, koska formaldehydi on sytotoksinen rustosoluille.

Vaikka suun kautta otettavien kipulääkkeiden käyttöä suositellaan leikkauksen jälkeisen kivunlievitykseen, kipulääkkeiden antamista niveleen ei suositella, koska tutkimukset ovat osoittaneet, että tällä on haitallisia vaikutuksia nivelrustoon ja rustosoluihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmistelle altistuneista raskauksista on vain vähän kliinisiä tietoja. Tavanomaisia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ei pidetä merkityksellisinä lääkevalmisteen luonne ja kliininen käyttötarkoitus huomioon ottaen. Lääkevalmisteen paikallisen luonteen huomioon ottaen MACI-valmistella ei odoteta olevan haitallisia vaikutuksia raskauteen. Koska MACI implantoidaan kajoavia leikkausmenetelmiä käyttäen, sitä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

MACI-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja. Tuotteen paikallisen luonteen huomioon ottaen MACI-valmistella ei odoteta olevan haitallisia vaikutuksia rintaruokittuun imeväiseen. Koska MACI implantoidaan käyttäen kajoavia leikkausmenetelmiä, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta, ottaen huomioon hoidosta koituvat hyödyt äidille ja imeväiseen kohdistuva riski.

Hedelmällisyys

MACI-hoidon mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Taustalla olevan toimenpiteen kirurgisen luonteen vuoksi MACI-implantoinnilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. MACI-hoitoa seuraavan kuntoutusjakson aikana potilaan on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa ja noudatettava hänen ohjeitaan.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

MACI-hoitoa polveen saaneiden yli 6000 potilaan perusteella komplikaatiot voivat olla artrotomiatoimenpiteeseen liittyviä, yleisiä kirurgiseen toimenpiteeseen liittyviä, muuhun polven sairaustilaan (kuten ligamenttien tai nivelkierukan sairaustilaan) tai biopsianäytteen ottamiseen liittyviä komplikaatioita. Polvikirurgiaan liittyviä komplikaatioita voivat yleisesti olla myös syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Muiden komplikaatioiden on todettu liittyvän kausaalisesti MACI-valmisteseen. Seuraavien merkittävien riskien on havaittu liittyvän joko MACI-valmisteseen tai perioperatiivisiin komplikaatioihin:

MACI-valmisteseen liittyvät komplikaatiot:

- oireileva siirteen hypertrofia
- siirteen delaminoituminen (täydellinen tai osittainen, johtaa mahdollisesti irtonaisiin kappaleisiin nivelessä tai siirteen toimintahäiriöön).

Polven kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvät perioperatiiviset komplikaatiot:

- hemartroosi
- artrofibroosi
- paikallinen leikkauskohdan tulehdus
- paikallinen leikkauskohdan infektio
- tromboemboliset tapahtumat.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmäluokka	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Infektiivinen artriitti Haavainfektio Paikallinen infektio
Luusto, lihakset ja sidekudos		Artrofibroosi Synoviitti Tendoniitti Hemartroosi Artralgia Nivelen effuusio Nivelen turpoaminen Nivelen jäykistyminen Luun turvotus Pienentynyt nivelen liikerata
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Tulehdus Hypertermia Kuume Turvotus implantaatin sijaintikohdassa
Tutkimukset		Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus
Vammat ja myrkytykset	Siirteen delaminoituminen Siirteen komplikaatio Siirteen hypertrofia	Siirteen menetys Rustovaurio

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Siirteen delaminoituminen:

Siirteen delaminoituminen tarkoittaa siirteen irtoamista osittain tai kokonaan rustonalaisesta luusta ja ympäröivästä rustosta. Siirteen delaminoituminen kokonaan on vakava komplikaatio, ja potilaalla voi ilmetä lukkiutumista, kipua ja turvotusta polven äkillisen vääntymisen jälkeen.

Siirteen delaminoitumisen riskitekijöitä voivat olla muun muassa huono potilasvalinta, suositellun leikkaustekniikan puutteellinen noudattaminen, samanaikaisten sairaustilojen hoitamatta jättäminen, kuntoutussuunnitelman puutteellinen noudattaminen tai polven postoperatiivinen trauma.

Siirteen hypertrofia:

Siirteen oireileva hypertrofia on komplikaatio, joka saattaa ilmetä käytettäessä MACI-valmistetta.

Oireet voivat olla tarttumista tai kipua. MACI-valmisteella hoidetuille potilaille ei ole tiedossa riskiryhmiä tai erityisiä riskitekijöitä siirteen hypertrofialle. Hypertrofinen kudos voidaan joutua poistamaan artroskooppisella puhdistusleikkauksella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei merkityksellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX02

MACI-valmisteella ei ole tehty kliinifarmakologisia tutkimuksia. Nykyinen kliininen ja ei-kliininen näyttö viittaa siihen, että autologisten rustosolujen istuttaminen kollageenimatriksiin edistää siirrostettujen solujen proliferaatiota ja erilaistumista uudelleen ja voi johtaa hyaliinin kaltaisen rustoa korjaavan kudoksen muodostumiseen.

MACI-valmistetta on tutkittu satunnaistetussa, avoimessa rinnakkaistutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 144 potilasta, joilla oli Outerbridge-luokituksen III tai IV asteen fokaalisia polven rustovaurioita, kooltaan 3–20 cm² (mediaani 4 cm²). Potilaista 72 sai MACI-valmistetta ja 72:ta hoidettiin mikromurtuma-menettelmällä. Potilaiden mediaani-ikä oli 34–35 vuotta (ikävaihtelu 18–54) ja painoindeksien keskiarvo oli 26. Suurimmalle osalle potilaista oli tehty ainakin yksi aikaisempi ortopedinen polvileikkaus. MACI oli mikromurtuma-menettelmää parempi, mitä tulee kivun ja toimintakyvyn paranemiseen mitattuna KOOS-asteikolla (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Katso hoitoon reagoineiden potilaiden määrät taulukosta 1.

Neljän potilaan hoito epäonnistui mikromurtuma-menettelmän hoitohaarassa ja yhden potilaan hoito epäonnistui MACI-hoitohaarassa. Ruston korjaantumisen rakenteellisissa markkereissa ei havaittu merkittäviä eroja näiden kahden hoidon välillä, kun arviointiin käytettiin biopsianäytteiden International Cartilage Repair Societyn (ICRS) ICRS II -kokonaisarvion histologiapistemääriä ja MRI-vaurionäyttöpistemääriä.

Taulukko 1: KOOS-vaste*: Koko populaation analyysi

n (%)	MACI N=72	Mikromurtuma N=72	p-arvo
Käynti 10 (viikko 104), ositettu keskuksen mukaan			
Reagoi hoitoon	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Ei reagoanut hoitoon	9 (12,50)	20 (27,78)	
Tieto puuttuu	0	3 (4,17)	
Käynti 10 (viikko 104), osittamaton			
Reagoi hoitoon	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Ei reagoanut hoitoon	7 (9,72)	18 (25,00)	
Tieto puuttuu	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS-vaste: hoitoon reagoiva potilas määritellään siten, että Knee Injury and Osteoarthritis Outcome -pistemäärä paranee lähtötilanteesta vähintään 10 pistettä asteikolla, joka ulottuu sataan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset MACI-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa alkaen potilaista, joilla femoraalinen epifyseaalinen kasvulevy on sulkeutunut, alle 18-vuotiaisiin (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

MACI-valmisteelle ei ole tehty tyypillisiä farmakokineettisiä tutkimuksia (ADME). MACI-valmisteen farmakokineettinen käyttäytyminen liittyy kollageenimatriksin resorptioon. Tämä on proteolyttinen prosessi, jota solut suorittavat vaurioiden lähellä. Matriksi resorboituu implantointia seuraavien kuukausien aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot, jotka perustuvat MACI-valmisteen implantointiin kaneihin ja hevosiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ei-kliiniset *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kollageenimatriksi on ei-sytotoksinen, ei-mutageeninen, ei-reaktiivinen (lyhyt- ja pitkäaikainen implantointi), ei-herkistävä. Sen ärsyttävä vaikutus on mitätön, ja se on ei-toksinen (akuutti systeeminen).

Kaneilla tehty tutkimus osoitti, että 3 kuukauden kuluttua implantoinnista vaurion lähellä oli minimaalisen vähän tulehdussoluja ja kondrogeneesi oli vaihtelevaa. Hevosilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin 3 kuukauden kuluttua merkkejä vähäisestä tulehdusvasteesta, jolle oli luonteenomaista nivelvoiteen tilavuuden lievä kasvu ja lievä lymfoidinen kertymä nivelkalvoon. 6 kuukauden kuluttua nämä merkit olivat lieventyneet, mikä johti normaaliin synoviaaliseen ulkonäköön. Selvistä tulehdusreaktiosta ei ollut merkkejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine (DMEM; vedetön kalsiumkloridi, rauta(III)nitraatti 9H₂O, kaliumkloridi, vedetön magnesiumsulfaatti, natriumkloridi, natriumbikarbonaatti, kaliumdivetyfosfaatti H₂O, D-glukoosi, L-arginiini HCl, L-kystiini 2HCl, L-glutamiini, glysiini, L-histidiini HCl H₂O, L-isoleusiini, L-leusiini, L-lysiini HCl, L-metioniini, L-fenyylialaniini, L-seriini, L-treoniini, L-tryptofaani, L-tyrosiini 2Na 2H₂O, L-valiini, D-kalsiumpantotenaatti, koliinikloridi, foolihappo, i-inositoli, niasiiniamidi, riboflaviini, tiamiini HCl, pyridoksiini HCl) ja 4-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-etaanisulfonihapponatrium (HEPES), jonka pH on säädetty HCl:llä tai NaOH:lla ja osmolaalisuus NaCl:llä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

6 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Pidä MACI ulkopakkauksessa käyttövalmiuteen saakka. Älä säilytä kylmässä, ei saa jäätyä. Säilytä kuljetuslaatikko tilassa, jonka lämpötila on alle 37 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

MACI toimitetaan erikoisvalmisteisissa steriileissä, suljetuissa, kirkkaissa polystyreenimaljoissa.

Jokainen malja sisältää yhden implantaattimatriksin, joka pysyy paikallaan vihreän polykarbonaatti-x-renkaan avulla, ja malja suljetaan vihreällä polykarbonaattikannella kuljetusta varten.

Jokainen malja suljetaan tiiviiseen gammasäteilytettyyn kirkkaaseen muovipussiin.

MACI toimitetaan 1–2 maljassa, jotka sijoitetaan kuljetusta varten imukykyistä materiaalia sisältävään 95 kPa:n pussiin (ulkopakkaus).

Tämä pakkaus asetetaan ulkopakkauksen sisälle, jossa sen ympärillä on eristeenä geelipakkauksia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vaurioituneen nivelen terveestä rustokudoksesta otetaan ensimmäisen toimenpiteen aikana näyte (biopsia) artrotomialla tai artroskopiolla.

Biopsianäyte lähetetään solutuotantolaitokseen. Solutuotantolaitoksessa rustosoluja kasvatetaan aseptisesti viljelmässä solumäärän lisäämiseksi ja kasvatetaan steriiliin CE-merkittyyn sioista peräisin olevaan tyyppin I/III kollageenimatriksiin MACI-implantaatin valmistamiseksi. MACI vapautetaan käyttöön sen jälkeen, kun asianmukaiset analyysitulokset on vahvistettu koskien rustosolujen elinkykyisyyttä, identiteettiä, tehoa, solujen vähimmäismäärää, endotoksiineja, steriliteettiä ennen vapauttamista ja mykoplasmaa.

MACI lähetetään hoitotoimenpiteen suorittavaan laitokseen. Tässä vaiheessa MACI implantoidaan vahingoittuneen nivelen rustovauriokohtaan toisessa toimenpiteessä. MACI-implantaatti kiinnitetään paikalleen kudosliimalla.

Biopsian oton ja MACI-valmisteen implantoinnin välinen aika voi vaihdella biopsianäytteestä saatujen solujen laadun ja määrän lisäksi myös logististen tekijöiden mukaan. Vähimmäisaika on 6 viikkoa. Solut voidaan kuitenkin säilöä pakastettuna ja pitää säilössä korkeintaan 24 kuukauden ajan, kunnes leikkauspäivä vahvistetaan.

Kirurgi järjestää MACI-valmisteen implantointipäivän neuvotellen myyntiluvan haltijan tai sen paikallisen edustajan kanssa. Joskus harvoin myyntiluvan haltija ei kykene valmistamaan MACI-implantaattia saatavilla olevista soluista. Jos näin käy, kirurgi kertoo potilaalle parhaasta toimintatavasta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä leikkausjätteenä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Katso lisätietoja leikkaustekniikan ohjekirjasta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kööpenhamina K
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/847/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus. Varattu käyttöön tietyille erikoisaloille (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija sopii koulutusohjelman sisällöstä ja jakelusta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa, ennen kuin MACI tuodaan markkinoille kyseisessä jäsenvaltiossa. Myyntiluvan haltija varmistaa ennen tuotteen jakamista tiettyyn terveydenhuollon laitokseen, että kaikki kirurgit ja muut terveydenhuollon ammattilaiset, jotka tulevat käsittelemään ja hallinnoimaan MACI:a tai sen komponentteja, sekä ne, jotka osallistuvat MACI:lla hoidettujen potilaiden seurantaan kyseisessä terveydenhuollon laitoksessa, saavat koulutuspaketin.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa jokaisen implantaatin jäljitettävyyden käyttämällä yksilöllistä tunnistenumeroa, joka annetaan jokaiselle biopsianäytteelle (biopsian tunnistenumero), matriksille ja lopulliselle MACI-tuotteelle (myyntiluvan haltijan antama tunnistenumero) riskinhallintasuunnitelmassa kuvatulla tavalla.

Terveydenhuollon ammattilaisen koulutuspaketti sisältää:

- valmisteyhteenvedon
- kirurgisten toimenpiteiden koulutusmateriaalin
- asianmukaisen seurannan koulutusmateriaalin.

Kirurgeille ja muille MACI:a saavien potilaiden kirurgiseen hoitoon osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat pääkohdat:

- MACI-hoitoon soveltuvien potilaiden valintaohjeet ja ohje käyttää MACI:a ehdottomasti vain hyväksytyyn käyttöaiheeseen
- on tärkeä selittää potilaille seuraavat asiat:
 - kirurgisiin toimenpiteisiin ja MACI:n käyttöön liittyvät riskit
 - kliinisen seurannan tarve
 - kuntoutuksen tarve nivelruston korjaustoimenpiteen jälkeen
- tarve seuloa luovuttajilta hepatiitti C, hepatiitti B, HIV ja syfilis käyttämällä potilaskyselylomakkeita ja laboratoriotestejä
- tiedot biopsiatoimenpiteestä ja biopsianäytteen säilytyksestä ja käsittelystä
- että MACI on autologinen tuote ja sitä saa antaa vain sille potilaalle, josta biopsia on otettu. Tiedot MACI:n vastaanottamisesta, säilytyksestä ja käsittelystä ja sen valmistelusta implantointiin sekä potilastietojen, biopsianäytteen tunnistenumeron ja MACI:n tuotetunnistenumeron ristiintarkistukset.
- tiedot implantointitoimenpiteestä
- tiedot MACI-implantaatin leikkausjätteiden tai käyttämättömien MACI-implantaattien hävittämisestä
- tiedot siitä miten tuotteen tärkeiden tunnettujen tai mahdollisten riskien löydökset ja oireet tunnistetaan
- kliiniset seurantatiedot.

MACI:lla hoidettujen potilaiden seurantaan osallistuvien terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat pääkohdat:

- kuntoutuksen tarve nivelruston korjaustoimenpiteen jälkeen
- tiedot siitä miten tuotteen tärkeiden tunnettujen tai mahdollisten riskien löydökset ja oireet tunnistetaan
- kuntoutusohjelman tiedot.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS, ULKOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MACI 500 000–1 000 000 rustosolua/cm² implantaattimatriksi
Matriksiin istutettuja karakterisoituja autologisia viljeltyjä rustosoluja

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisia rustosoluja 14,5 cm²:n tyypin I/III kollageenimatriksissa tiheytenä 500 000–1 000 000 solua/cm².

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet:

Dulbeccon modifioitu Eaglen elatusaine (DMEM) ja

4-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-etaanisulfonihapponatrium (HEPES)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Implantaattimatriksi.

1–2 implantaattimatriksia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Implantointia varten.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Säilytä ulkopakkauksessa alle 37 °C käyttövalmiuteen saakka.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Ylimääräinen valmiste tai jäte on hävitettävä leikkausjätteenä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kööpenhamina K
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/847/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot {eränumero}
Biopsia: {biopsianumero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MALJA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MACI 500 000–1 000 000 solua/cm² implantaattimatriksi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot: {eränumero}

Potilas: (nimi ja syntymäaika {PP KK VVVV})

Biopsia: {biopsianumero}

Matriksi: 1/1

Matriksi: 1/2

Matriksi: 2/2

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi implantaattimatriksi.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

MACI 500 000–1 000 000 solua/cm² implantointia varten Matriksiin istutettuja karakterisoituja autologisia viljeltyjä rustosoluja

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, kirurgin tai fysioterapeutin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, kirurgin tai fysioterapeutin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä MACI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MACI-valmistetta
3. Miten MACI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MACI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MACI on ja mihin sitä käytetään

MACI-valmistetta käytetään aikuisille polvinivelen ruston vaurioiden korjaamiseen. Rusto on kudosta, jota on kehon kaikissa nivelissä; se suojaa luiden päitä ja mahdollistaa nivelten tasaisen toiminnan.

MACI-implantaatti on sioista peräisin oleva kollageenimatriksi, jossa on sinun omia rustosolujasi (autologisia rustosoluja), ja se implantoidaan polviniveleesi. ”Autologinen” tarkoittaa sitä, että käytetään omia solujasi, jotka on otettu polvestasi (biopsiassa) ja kasvatettu kehon ulkopuolella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MACI-valmistetta

Älä käytä MACI-valmistetta, jos:

- olet allerginen jollekin MACIn sisältämälle aineelle (lueteltu kohdassa 6), sioista peräisin oleville tuotteille, naudan seerumille (naudasta peräisin oleva proteiini) tai gentamisiinille (antibiootti)
- sinulla on vakava polven osteoartriitti (nivelsairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta)
- sairastat parhaillaan tulehduksellista artriittia tai polven tulehduksellista nivelsairautta
- sinulla tiedetään olevan korjaamaton verenvuototauti
- polven kasvulevy ei ole täysin sulkeutunut.

Varoitukset ja varotoimet

MACI-implantaatti on valmistettu erityisesti sinulle eikä sitä voida käyttää kenellekään muulle potilaalle.

MACI on implantoitava kohtuullisen terveeseen niveleen. Tämä tarkoittaa sitä, että muut nivelongelmat on korjattava ennen MACI-valmisteen implantointia tai sen aikana.

Jos sinulle ilmenee äkillisesti tai sinulla on hiljattain ollut **luu- tai nivelinfektioita**, MACI-hoitoasi pitää lykätä tilapäisesti, kunnes lääkärisi mielestä olet toipunut.

Kerro lääkäriillesi tai kirurgille, jos tiedät, että sinulla on taipumusta verenvuotoon tai verenvuotoasi ei saada helposti tyrehtymään leikkaustoimenpiteiden jälkeen.

Sinulle saatetaan antaa myös antibiootteja tai kipulääkkeitä joidenkin haittavaikutusten lievittämiseksi.

On tärkeää, että noudatat tarkoin lääkärisi neuvomaa kuntoutusohjelmaa. Keskustele lääkärisi tai fysioterapeutin kanssa, milloin voit aloittaa liikunnan uudelleen.

Kirurgisi antaa sinulle lisätietoja erityisesti sinua koskevista asioista.

Muita tilanteita, joissa MACI-valmistetta ei voida antaa

Vaikka kirurgi olisi jo ottanut pienen rustosolunäytteen (biopsian), joka tarvitaan MACI-implantaatin valmistamiseksi, **on mahdollista että et sovellu MACI-hoitoon.**

Tämä on tilanne, jos:

- biopsian laatu ei riitä MACI-implantaatin valmistamiseen sinulle
- soluja ei voida kasvattaa laboratoriossa
- kasvatetut solut eivät täytä laatuvaatimuksia.

Näissä tilanteissa kirurgisi saa tiedon ja hänen on ehkä valittava sinulle vaihtoehtoinen hoito.

Iäkkäät potilaat

MACI-valmisteen käyttöä ei suositella yli 65-vuotiaille potilaille, joilla on ruston yleistä rappeutumista tai osteoartriitti (nivelsairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta).

Lapset ja nuoret

MACI-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja MACI

Kerro lääkäriille, kirurgille tai fysioterapeutille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

Kysy lääkäritä tai kirurgilta mitä kipulääkettä voit käyttää turvallisesti. Niveleen annettavaa kipulääkettä ei suositella.

Raskaus ja imetys

MACI-valmisteen turvallista käyttöä ei ole osoitettu raskauden tai imetyksen aikana.

MACI-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille.

Kerro lääkäriille tai kirurgille, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Kerro lääkäriille tai kirurgille, jos imetat. Riippuen erityisesti sinun tilanteestasi lääkäri tai kirurgi neuvoo sinua jatkamaan tai lopettamaan rintaruokinnan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Leikkaustoimenpiteellä on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Ajamista ja koneiden käyttöä voidaan rajoittaa kuntoutusjakson aikana ja lääkärin, kirurgin tai fysioterapeutin neuvoja on noudatettava tarkasti tänä aikana.

3. Miten MACI-valmistetta käytetään

MACI-valmisteen saavat implantoida vain lääkärit, jotka ovat saaneet erityisen koulutuksen tämälntyyppiseen kirurgiaan.

Pätevöitynyt henkilö ottaa pienen määrän (4 ml) verta kokeita varten.

Sinulle on tehtävä **kaksi leikkaustoimenpidettä** tämän hoidon saamiseksi:

1. Ensimmäisessä toimenpiteessä nivelestäsi otetaan näyte (biopsia) terveistä rustosoluista **artrotomialla** tai **artroskopialla**. Kirurgi selittää, mitä artrotomia- ja artroskopiatoimenpiteet ovat.

Biopsianäyte lähetetään solutuotantolaitokseen. Solutuotantolaitoksessa rustosolujasi kasvatetaan aseptisesti (mikrobivapaasti) viljelmässä solumäärän lisäämiseksi ja kasvatetaan steriiliin kollageenimatriksiin MACI-implantaatin valmistamiseksi.

2. Valmis MACI-implantaatti lähetetään takaisin kirurgille. MACI implantoidaan nivelessäsi olevaan rustovaurioon toisessa toimenpiteessä. MACI kiinnitetään paikalleen **kudosliimalla**. Kudosliima on tietynlainen liima, joka tehdään ihmisen verta hyödyttävistä proteiineista.

Biopsian ja MACI-valmisteen implantoinnin välinen **aika** voi vaihdella riippuen toimenpiteen päivämäärästä ja solujen laadusta ja määrästä biopsiassa. Keskimäärin tämä on 6 viikkoa. Solut voidaan kuitenkin pakastaa ja säilyttää enintään 2 vuotta, kunnes sinä ja kirurgisi olette sopineet leikkauspäivämäärästä. Kirurgisi järjestää implantointipäivän.

Harvinaisissa tapauksissa tuotantolaitos ei kykene tuottamaan MACI-valmistetta soluistasi. Jos näin käy, kirurgi kertoo sinulle parhaasta toimintatavasta.

Lääkärisi kertoo sinulle erityisestä leikkauksen jälkeisestä kuntoutusohjelmasta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, MACI-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun saat MACI-valmistetta, saatat kokea haittavaikutuksia pian implantoinnin jälkeen. Nämä vaikutukset vähenevät asteittain ajan myötä.

Lääkärisi saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä mahdollisten haittavaikutusten lievittämiseksi (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”).

Komplikaatiot voivat liittyä MACI-valmisteseen, leikkaustoimenpiteeseen tai molempiin.

Polvileikkaukseen liittyviä komplikaatioita voivat yleisesti olla syvä laskimotromboosi (syvä laskimoveritulppa) ja keuhkoembolia (veritulppa keuhkoissa keuhkovaltimon tukkeuman vuoksi). **Jos huomaat jotain seuraavista oireista, ota yhteys lääkäriisi välittömästi**, sillä nämä voivat olla veritulpan oireita.

- hengitysvaikeudet, rintakipu ja sydämentykytys
- jalkojen turvotus, kipu ja punoitus.

MACI-valmisteen implantointiin liittyvät riskit:

Seuraavat **melko harvinaiset** haittavaikutukset voivat ilmaantua enintään 1 potilaalle 100:sta:

- ruston liiallinen kasvu
- Siirre voi irrota kokonaan tai osittain nivelessä olevasta vauriosta. Tämän korjaaminen voi edellyttää uutta leikkausta.

Artrotomiaan tai artroskopiaan tai MACI-valmisteseen liittyvät riskit

Kaikkiin leikkaustoimenpiteisiin liittyy tietty riski. Kirurgisi kertoo näistä sinulle.

Seuraavat **harvinaiset** haittavaikutukset voivat ilmaantua enintään 1 potilaalle 1 000:sta:

- infektio
- tulehdus
- leikkauksen jälkeinen kipu
- verenvuoto nivelessä
- nivelen jäykkyys/tunnottomuus
- nivelen turpoaminen
- kuume

Kirurgi tai nukutuslääkäri kertoo sinulle toimenpiteisiin liittyvistä riskeistä ja muista riskeistä, jotka koskevat erityisesti sinua sairaushistoriasi ja nykyisen yleistilasi johdosta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, kirurgille tai fysioterapeutille.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MACI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä MACI-valmistetta ulkopakkauksessa ja maljassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätä. Säilytä ulkopakkauksessa alle 37 °C käyttövalmiuteen saakka.

MACI on käytettävä 6 vuorokauden kuluessa vapauttamispäivämäärästä lukien.

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä leikkausjätteenä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Koska tätä valmistetta käytetään polvileikkauksesi aikana, sairaalan henkilökunta vastaa valmisteen oikeasta säilytyksestä ennen sen käyttöä ja käytön aikana sekä asianmukaisesta hävittämisestä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MACI sisältää

MACI-valmisteen **vaikuttava aine** koostuu elinkelpoisista autologisista ihmisen rustosoluista 14,5 cm²:n tyyppin I/III kollageenimatriksissa tiheytenä 0,5–1 miljoonaa solua/cm².

Muut aineet ovat Dulbecon modifioitu Eaglen elatusaine (DMEM) ja 4-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-etaanisulfonihapponatrium (HEPES).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Implantaatti on läpikuultamaton, luonnonvalkoinen matriksi, joka toimitetaan maljalla, jossa on 18 ml väritöntä liuosta.

Myyntiluvan haltija

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kööpenhamina K, Tanska

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ensimmäisessä toimenpiteessä vaurioituneen nivelen terveistä rustosoluista otetaan näyte (biopsia) artrotomialla tai artroskopiolla.

Biopsianäyte lähetetään solutuotantolaitokseen. Solutuotantolaitoksessa rustosoluja kasvatetaan aseptisesti viljelmässä solumäärän lisäämiseksi ja kasvatetaan steriiliin kollageenimatriksiin MACI-implantaatin valmistamiseksi.

MACI lähetetään takaisin kirurgille. Tässä vaiheessa MACI implantoidaan vahingoittuneen nivelen rustovauriokohtaan toisessa toimenpiteessä. MACI-implantaatti kiinnitetään paikalleen kudosliimalla.

Biopsian oton ja MACI-valmisteen implantoinnin välinen aika voi vaihdella logististen tekijöiden ja biopsianäytteestä saatujen solujen laadun ja määrän mukaan. Keskimäärin tämä on 6 viikkoa. Solut voidaan kuitenkin pakastaa ja säilyttää enintään 2 vuotta, kunnes potilas ja kirurgi ovat sopineet leikkauspäivämäärästä.

Kirurgi järjestää implantointipäivän neuvotellen myyntiluvan haltijan tai sen paikallisen edustajan kanssa. Joskus harvoin myyntiluvan haltija ei kykene valmistamaan MACI-implantaattia saatavilla olevista soluista. Jos näin käy, kirurgi kertoo potilaille parhaasta toimintatavasta.

Katso lisätietoja leikkaustekniikan ohjekirjasta.