

Lijek koji više nije odobren

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

MACI 500 000 do 1 000 000 stanica/cm² matriks za implantaciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implantat sadrži kultivirane karakterizirane autologne hondrocite aplicirane na matriks.

2.1 Opći opis

Karakterizirani vijabilni autologni hondrociti umnoženi *ex vivo*, koji eksprimiraju genske biljege specifične za hondrocite, nasađeni na membrani od kolagena tipa I/III svinjskoga podrijetla s oznakom CE.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan matriks za implantaciju sastoji se od karakteriziranih autoloških hondrocita na membrani od kolagena tipa I/III površine 14,5 cm² i gustoće 500 000 do 1 000 000 stanica po cm², koju kirurg obrezuje prema veličini i obliku oštećenja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Matriks za implantaciju.

Implantat je neprozirna bjelkasta membrana na koju su nasađeni hondrociti, a isporučuje se u 18 ml bezbojne otopine u zdjelici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MACI je indiciran za popravak simptomatskih oštećenja čitave debljine hrskavice koljena (stupnja III i IV prema modificiranoj Outerbridgeovoj ljestvici) površine 3-20 cm², u koštano zrelih odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

MACI je namijenjen samo za autolognu primjenu.

MACI smije primijeniti isključivo kirurg koji je posebno obučan i kvalificiran za primjenu implantata MACI.

Doziranje

Količina primijenjenoga implantata MACI ovisi o veličini (površini u cm²) oštećenja hrskavice. Kirurg obrezuje matriks za implantaciju sukladno veličini i obliku oštećenja kako bi osigurao potpuno prekrivanje oštećene površine i usađuje matriks tako da strana koja sadrži stanice bude okrenuta prema dolje. Primijenjena doza odgovara količini od 500 000 do 1 000 000 autolognih stanica/cm² matriksa za implantaciju.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi iznad 65 godina)

Primjena implantata MACI u ovoj dobnoj skupini nije ispitana. Ne preporučuje se primjena implantata MACI u starijih osoba s generaliziranom degeneracijom hrskavice ili osteoartritisom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost implantata MACI u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za implantaciju.

Treba učiniti debridman oštećenog tkiva sve do subhondralne ploče, ali ne i kroz nju. Krvarenje kroz subhondralnu ploču treba izbjeći, ali ako do njega dođe, mora ga se kontrolirati. Prikladni hemostatici su epinefrin ili fibrinsko tkivno ljepilo (vidjeti dio 4.5), primijenjeni u malim količinama izravno na područja krvarenja.

Implantacija MACI implantata izvodi se primjenom sterilnih kirurških tehnika, a zahtijeva i pripremu mjesta oštećenja i nanošenje fibrinskog tkivnog ljepila na dno i uz rub oštećenoga područja kako bi se pričvrstio implantat. Prema odluci kirurga, za dodatno učvršćivanje implantata može se primijeniti i nekoliko isprekidanih resorbirajućih šavova.

Nakon implantacije mora uslijediti odgovarajući program rehabilitacije (vidjeti dio 4.4).

Za informacije o pripremi i rukovanju implantatom MACI molimo vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na bilo koju djelatnu tvar navedenu u dijelu 6.1, na proizvode svinjskoga podrijetla ili na rezidualne tvari zaostale iz postupka proizvodnje implantata MACI, uključujući goveđi serum i gentamicin.
- Teški osteoartritis koljena.
- Upalni artritis, upalna bolest zglobova ili nekorigirani prirođeni poremećaji koagulacije krvi.
- Bolesnici s nepotpuno zatvorenom femoralnom epifiznom pločom rasta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

MACI je autologni implantat i smije se primijeniti isključivo u bolesnika za kojega je proizveden. MACI se implantira tijekom artrotomije u sterilnim uvjetima. Iskustvo s uvođenjem implantata MACI u koljeno putem artroskopije je ograničeno, no artroskopske tehnike mogu se upotrijebiti za primjenu implantata MACI ako tako odluči nadležni liječnik.

Mjere opreza pri uporabi

U bolesnika s lokalnim upalama ili aktivnim infekcijama kosti, zgloba i okolnoga mekog tkiva, postupak treba privremeno odgoditi do dokumentiranoga oporavka.

U pivotalnom ispitivanju implantata MACI nisu bili uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali osteoartritis (stupnja 3 ili 4 prema Kellgren-Lawrenceovoj ljestvici) u ciljnome koljenu ili istodobnu upalnu bolest.

Kako bi se uspostavili povoljni uvjeti za zacjeljivanje, istodobno prisutna patološka stanja moraju se liječiti prije implantacije MACI implantata ili istovremeno s njom. Među njih se ubrajaju:

- Patologija meniska: nestabilni ili rupturirani menisk koji zahtijeva popravak, zamjenu ili djelomičnu meniscektomiju. MACI se ne preporučuje u bolesnika s potpunom meniscektomijom, osim ako se oštećenje meniska ne može liječiti presatkom meniska, istodobno ili u odvojenim postupcima.
- Nestabilnost križnoga ligamenta: zglob ne smije biti prekomjerno labav. I prednji i stražnji križni ligamenti moraju biti stabilni ili ih se mora rekonstruirati kako bi se smanjile posmične sile i stres u zglobu pri rotacijama.
- Nepravilan položaj: tibiofemoralni zglob treba biti pravilno namješten. Nepravilno varusno ili valgusno opterećenje tibiofemoralnoga zgloba može ugroziti implantat, pa ga treba liječiti korektivnom osteotomijom ili sličnim postupkom. Kod liječenja trohlearnih ili patelarnih oštećenja mora se korigirati nepravilno klizanje patele, prije ili istodobno s implantacijom MACI implantata.

Postoperativna hemartroza se najčešće javlja u bolesnika sklonih krvarenju ili u slučajevima loše kirurške hemostaze. Prije kirurškoga zahvata treba provjeriti hemostatske funkcije bolesnika. Treba primijeniti tromboprofilaksu u skladu s lokalnim smjernicama.

Treba slijediti lokalne smjernice za liječenje koje se odnose na antibiotsku profilaksu kod ortopedskih kirurških zahvata.

Zbog ograničenog iskustva primjena implantata MACI ne preporučuje se na drugim zglobovima osim koljena.

MACI se isporučuje nakon validiranoga brzog mikrobiološkog testa sterilnosti kojim se utvrđuje odsutnost rasta mikroorganizama. Konačni rezultati testa sterilnosti nisu dostupni u vrijeme isporuke. Ako je nalaz testa sterilnosti pozitivan, kontaktirat će se nadležnoga liječnika kako bi se raspravilo ili otkazivanje implantacije ili plan djelovanja ovisno o okolnostima specifičnima za bolesnika i procjeni rizika.

Rehabilitacija

Preporučuje se što prije započeti s kontroliranom fizioterapijom, uključujući ranu mobilizaciju, vježbe za postizanje opsega pokreta i djelomično opterećenje koljena, kako bi se pospješilo sazrijevanje presatka te smanjio rizik od postoperativnih tromboembolijskih događaja i ukočenosti zglobova.

Nakon implantacije bolesnik mora slijediti primjereno kontrolirani program rehabilitacije ustrojen po fazama koji mu je preporučio nadležni liječnik na temelju Priručnika za rehabilitaciju nakon implantacije MACI implantata. Program mora obuhvaćati specifičnu ili postupno povećanu fizičku aktivnost kako bi se minimizirala vjerojatnost artrofibroze te postupno djelomično opterećenje koljena. Odluka o povratku sportskim aktivnostima donosi se za svakoga bolesnika pojedinačno u dogovoru sa zdravstvenim djelatnicima.

Slučajevi u kojima se MACI ne može isporučiti

U nekim se slučajevima može dogoditi da se izvorni bolesnikovi hondrociti ne mogu umnožiti ili da nisu zadovoljeni zahtjevi kakvoće (vidjeti dio 6.6) zbog loše kvalitete biopsije, značajki bolesnika ili grešaka u proizvodnji. Stoga se može dogoditi da se MACI ne može isporučiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fibrinska tkivna ljepljiva koja sadrže formaldehid ne smiju se upotrebljavati uz MACI jer formaldehid djeluje citotoksično na hondrocite.

Iako se preporučuje peroralna primjena lijekova protiv bolova za olakšanje postoperativne boli, ne preporučuje se intraartikularna primjena analgetika jer su ispitivanja ukazala na štetne učinke na izloženu hrskavicu zgloba i hondrocite.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinički podaci o izloženosti trudnica su ograničeni. S obzirom na narav i predviđenu kliničku primjenu lijeka, konvencionalna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti ne smatraju se relevantnima. S obzirom na lokalnu prirodu lijeka, ne očekuju se da bi MACI mogao izazvati nuspojave u trudnica. Međutim, budući da se MACI implantira invazivnim kirurškim tehnikama, ne preporučuje se za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o primjeni implantata MACI tijekom dojenja. S obzirom na lokalnu primjenu proizvoda, ne očekuju se da bi MACI mogao izazvati nuspojave u dojenčadi. Međutim, budući da se MACI usađuje invazivnim kirurškim tehnikama, potrebno je donijeti odluku o prestanku ili nastavku dojenja uzimajući u obzir koristi liječenja za majku i rizik za dojenče.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima implantata MACI na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog kirurške prirode osnovnoga postupka, implantacija MACI implantata značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom razdoblja rehabilitacije koje slijedi nakon liječenja implantatom MACI bolesnici se moraju obratiti svom nadležnom liječniku i slijediti njegov savjet.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Temeljem saznanja dobivenih u više od 6000 bolesnika u kojih je koljeno liječeno implantatom MACI, komplikacije mogu biti povezane s postupkom artrotomije, općim komplikacijama povezanim s kirurškim zahvatima, ostalom patologijom koljena (kao što su patologija ligamenata ili meniska) ili postupkom biopsije. Komplikacije općenito povezane s kirurškim zahvatom na koljenu mogu uključivati duboku vensku trombozu te plućnu emboliju. Za ostale je komplikacije utvrđena uzročna povezanost s implantatom MACI. Za sljedeće je važne rizike utvrđena povezanost ili s implantatom MACI ili s perioperativnim komplikacijama:

Komplikacije povezane s implantatom MACI:

- simptomatska hipertrofija presatka
- delaminacija presatka (djelomična ili potpuna; može dovesti do pojave slobodnih tijela u zglobu ili zatajenja presatka)

Perioperativne komplikacije povezane s kirurškim zahvatom na koljenu:

- hemartroza
- artrofibroza
- lokalizirane upale na mjestu kirurškoga zahvata
- lokalizirane infekcije na mjestu kirurškoga zahvata
- tromboembolijski događaji

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Organski sustav	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		infektivni artritis infekcija rane lokalizirana infekcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artrofibroza sinovitis tendonitis hemartroza artralgija zglobni izljev oticanje zgloba ukočenost zgloba edem kosti smanjen opseg pokreta zgloba
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		upala hipertermija pireksija edem na mjestu implantata
Pretrage		povišene vrijednosti C-reaktivnoga proteina
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	delaminacija presatka komplikacije presatka hipertrofija presatka	gubitak presatka ozljeda hrskavice

Opis odabranih nuspojava

Delaminacija presatka:

Delaminacija presatka odnosi se na djelomično ili potpuno odvajanje presatka od subhondralne kosti i okolne hrskavice. Potpuna delaminacija presatka ozbiljna je komplikacija kod koje bolesnik može osjetiti zakočenje, bol i oticanje nakon akutne distorzije koljena.

Faktori rizika za delaminaciju mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: loš odabir bolesnika, slabo pridržavanje preporučenih kirurških tehnika, izostanak liječenja istodobno prisutnih patologija, slabo pridržavanje protokola rehabilitacije ili postoperativnu traumu koljena.

Hipertrofija presatka:

Simptomatska hipertrofija presatka je komplikacija koja se može pojaviti kod primjene implantata MACI.

Simptomi mogu uključivati zakočenje koljena ili bol. Nema poznatih rizičnih skupina niti specifičnih faktora rizika za hipertrofiju presatka u bolesnika liječenih implantatom MACI. U bolesnika će možda biti potreban artroskopski debridman hipertrofičnoga tkiva.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX02

Nisu provedena kliničko farmakološka ispitivanja implantata MACI. Sadašnji klinički i neklinički dokazi ukazuju na to da postavljanje autolognih hondrocita na kolagenu membranu potiče proliferaciju i rediferencijaciju nasadenih stanica, što može dovesti do sinteze hrskavice nalik hijalinoj hrskavici obnovljenog tkiva.

MACI je ispitan u paralelnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju sa 144 bolesnika s fokalnim oštećenjem hrskavice koljena stupnja III ili IV prema Outerbridgeovoj ljestvici te površine 3-20 cm² (medijan 4 cm²). Sedamdeset i dvoje bolesnika primilo je MACI, a 72 liječeno je mikrofrakturama. Medijan dobi bolesnika bio je 34 do 35 godina (dobni raspon: 18 do 54), a srednja vrijednost indeksa tjelesne mase 26. Većina bolesnika prethodno je bila podvrgnuta najmanje jednom ortopedskom kirurškom zahvatu na koljenu. MACI se pokazao boljim u usporedbi s mikrofrakturama s obzirom na ublažavanje boli i poboljšanje funkcije prema ljestvici KOOS (engl. *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* – rezultat za ozljedu koljena i ishod osteoartritisa). Vidjeti stope bolesnika koji su ostvarili odgovor na liječenje u Tablici 1 u nastavku.

Liječenje nije uspjelo u četiri bolesnika u skupini liječenoj mikrofrakturama naspram jednog bolesnika u skupini liječenoj implantatom MACI. Prema ukupnoj procjeni histoloških rezultata biopsija od strane Međunarodnog društva za istraživanje hrskavice (ICRS, engl. International Cartilage Repair Society) II te prema rezultatima ispunjenosti oštećenja dobivenima MR oslikavanjem, nisu primijećene značajne razlike između navedenih metoda liječenja kada su u pitanju strukturni biljezi obnove hrskavice.

Tablica 1: Stopa odgovora prema ljestvici KOOS*: cjeloviti set analiza

n (%)	MACI N=72	Mikrofraktura N=72	p-vrijednost
10. posjet (104. tjedan) stratificirano prema centru			
Bolesnici s odgovorom	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Bolesnici bez odgovora	9 (12,50)	20 (27,78)	
Nedostaju podaci	0	3 (4,17)	
10. posjet (104. tjedan) nestratificirano			
Bolesnici s odgovorom	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Bolesnici bez odgovora	7 (9,72)	18 (25,00)	
Nedostaju podaci	3 (4,17)	6 (8,33)	

* Stopa odgovora na liječenje prema ljestvici KOOS: Odgovor na liječenje definira se kao poboljšanje rezultata za ozljedu koljena i ishod osteoartritisa od najmanje 10 bodova u odnosu na početnu vrijednost na ljestvici od 100.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja implantata MACI u pedijatrijskoj populaciji od zatvaranja femoralne epifizne ploče rasta do manje od 18 godina. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena tipična klinička farmakokinetička ispitivanja implantata MACI. Farmakokinetičko ponašanje implantata MACI povezano je s resorpcijom kolagene membrane, proteolitičkim procesom koji izvode stanice u blizini oštećenja. Membrana se resorbira mjesecima nakon implantacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na implantaciji MACI implantata u kunića i konja nisu ukazali ni na kakvu posebnu opasnost za ljude.

Neklinička istraživanja *in vitro* pokazala su da je kolagena membrana necitotoksična, nemutagena, nereaktivna (kratkoročna i dugoročna implantacija), nesenzibilizirajuća, zanemarivo iritirajuća i netoksična (akutno sustavno).

Istraživanje na kunićima pokazalo je da je 3 mjeseca nakon implantacije u blizini oštećenja prisutan minimalni broj upalnih stanica s varijabilnom hondrogenezom. U istraživanju na konjima su nakon 3 mjeseca primijećeni znakovi blagog upalnog odgovora karakteriziranog malim povećanjem volumena sinovijalne tekućine i blagom limfoidnom akumulacijom u sinoviji. Do 6. su se mjeseca ti pokazatelji povukli, što je za posljedicu imalo normalan izgled sinovije. Nije bilo pokazatelja jake upalne reakcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dulbeccova modificirana Eagleova podloga (engl. *Dulbecco's Modified Eagles Medium*, DMEM: kalcijev klorid, bezvodni; željezov nitrat nonahidrat; kalijev klorid; magnezijev sulfat, bezvodni; natrijev klorid, natrijev hidrogenkarbonat, kalijev dihidrogenfosfat hidrat, D-glukoza, L-argininklorid, L-cistin diklorid, L-glutamin, glicin, L-histidinklorid hidrat, L-izoleucin, L-leucin, L-lizinklorid, L-metionin, L-fenilalanin, L-serin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin dinatrij dihidrat, L-valin, D-kalcijev pantotemat, kolin klorid, folna kiselina, i-inozitol, niacinamid, riboflavin, tiaminklorid, piridoksin klorid) s natrijevom soli 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetsulfonske kiseline (HEPES), čiji se pH prilagođava pomoću kloridne kiseline ili natrijevog hidroksida, a osmolalnost pomoću natrijevog klorida.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati MACI u vanjskom pakiranju do primjene. Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati. Čuvati kutiju u kojoj je MACI isporučen na temperaturi ispod 37°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

MACI se isporučuje u posebno dizajniranim, sterilnim, zatvorenim, prozirnim polistirenskim zdjelicama.

Jedna zdjelica sadrži 1 matriks za implantaciju pričvršćen zelenim polikarbonatnim prstenom križnog profila i zatvoren zelenim polikarbonatnim poklopcem za isporuku.

Svaka zdjelica je zatvorena u prozirnu plastičnu vrećicu ozračenu gama zrakama.

MACI se isporučuje u 1 ili 2 zdjelice, koje se za potrebe prijevoza stavljaju u vrećicu pod tlakom od 95 kPa (vanjska vrećica) s apsorbirajućim materijalom.

To se pakiranje nalazi u vanjskoj kutiji obloženo vrećicama s gelom za održavanje temperature.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom prvoga zahvata se artrotomijom ili artroskopijom uzima uzorak zdravog hrskavičnog tkiva (biopsija) iz oštećenoga zgloba.

Uzorak biopsije šalje se u ustanovu za obradu stanica. U ustanovi za obradu stanica hrskavične se stanice uzgajaju u aseptičkim uvjetima u kulturi kako bi im se povećao broj, a zatim se nasaduju na sterilnu membranu od kolagena tipa I/III svinjskoga podrijetla, s oznakom CE, kako bi nastao MACI. MACI se pušta u promet nakon povoljnih rezultata testova kojima se ocjenjuju vijabilnost hondrocita, identitet, potentnost i minimalan broj stanica, endotoksini, sterilnost prije puštanja u promet te mikoplazma.

MACI se šalje u ustanovu u kojoj se provodi liječenje. Tada se tijekom drugog zahvata MACI implantira u oštećenu hrskavicu zahvaćenog zgloba. Implantat MACI učvršćuje se fibrinskim tkivnim ljepilom.

Vrijeme između uzimanja uzorka i implantacije MACI implantata može varirati ovisno o logističkim faktorima te kvaliteti i broju stanica dobivenih biopsijom. Minimalno vremensko razdoblje iznosi 6 tjedana. Međutim, stanice se mogu pohraniti krioprezervacijom i čuvati dok se ne odredi datum kirurškoga zahvata, a najdulje 24 mjeseca.

Kirurg će odrediti datum implantacije MACI implantata u dogovoru s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovim lokalnim predstavnikom. U rijetkim slučajevima nositelj odobrenja neće moći proizvesti implantat MACI od raspoloživih stanica. Ako se to dogodi, kirurg će bolesnika savjetovati kako je najbolje postupiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti kao kirurški otpad sukladno lokalnim propisima.

Za dodatne informacije pročitajte Priručnik o kirurškim tehnikama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Copenhagen K
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/847/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept i rezerviran je za primjenu u određenim specijaliziranim područjima (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseca nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Dopunjeni RMP podnosi se jednom godišnje.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora sadržaj i isporuku edukacijskog programa dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelom prije stavljanja implantata MACI u promet u toj državi članici. Nositelj odobrenja će prije slanja lijeka u određenu zdravstvenu ustanovu osigurati da svi kirurzi i drugi zdravstveni djelatnici uključeni u rukovanje i primjenu implantata MACI ili njegovih sastavnih dijelova, kao i oni uključeni u naknadno praćenje bolesnika liječenih implantatom MACI u zdravstvenoj ustanovi, dobiju paket s edukacijskim materijalom.

Nositelj odobrenja će osigurati praćenje svakog implantata pomoću jedinstvenih identifikacijskih brojeva dodijeljenih svakoj biopsiji (identifikacijski broj biopsije), membrani i završnom implantatu MACI (identifikacijski broj nositelja odobrenja), kao što je opisano u Planu upravljanja rizikom.

Paket s edukacijskim materijalom za zdravstvene djelatnike mora sadržavati sljedeće sastavnice:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Edukacijski materijal za kirurške zahvate
- Edukacijski materijal za odgovarajuće praćenje

Edukacijski materijal za kirurge i ostale zdravstvene djelatnike uključene u kirurško liječenje bolesnika koji primaju MACI mora uključivati sljedeće ključne poruke:

- Smjernice za odabir prikladnih bolesnika za liječenje implantatom MACI i upozorenje o važnosti uporabe implantata MACI samo u odobrenoj indikaciji
- Važno je bolesnicima objasniti:
 - rizike povezane s kirurškim zahvatima i implantatom MACI
 - potrebu za kliničkim praćenjem
 - potrebu za rehabilitacijom nakon popravka zglobne hrskavice
- Potrebno je napraviti probir darovatelja pomoću upitnika za bolesnike i laboratorijskih pretraga na hepatitis C, hepatitis B, HIV i sifilis
- Detalje o provođenju biopsije te čuvanju i rukovanju uzorcima biopsije
- MACI je autologni lijek i smije se dati isključivo onom bolesniku od kojega je uzet uzorak biopsije. Detalje o primitku, čuvanju i rukovanju implantatom MACI te njegovoj pripremi za implantaciju, uključujući i ukriženu provjeru bolesnikovih podataka te identifikacijskog broja biopsije i identifikacijskog broja implantata MACI
- Detalje o implantacijskom zahvatu
- Detalje o odgovarajućem zbrinjavanju odrezanih dijelova implantata ili neupotrijebljenih implantata MACI
- Detalje o tome kako prepoznati znakove i simptome važnih identificiranih ili potencijalnih rizika povezanih s implantatom
- Podatke o kliničkom praćenju

Materijali za obuku zdravstvenih djelatnika uključenih u praćenje bolesnika liječenih implantatom MACI moraju uključivati sljedeće ključne poruke:

- Potrebna je rehabilitacija nakon popravka zglobne hrskavice
- Detalje o tome kako prepoznati znakove i simptome važnih identificiranih ili potencijalnih rizika povezanih s implantatom
- Detalje o programu rehabilitacije
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE, VANJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

MACI 500 000 - 1 000 000 stanica/cm² matriks za implantaciju
kultivirani karakterizirani autologni hondrociti aplicirani na matriks

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Autologni hondrociti na membrani od kolagena tipa I/III površine 14,5 cm² i gustoće 500 000 do 1 000 000 stanica po cm²

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci:
Dulbeccova modificirana Eagleova podloga (DMEM) s natrijevom soli 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansulfonske kiseline (HEPES)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Matriks za implantaciju.
1 ili 2 matriksa za implantaciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za implantaciju.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati. Čuvati na temperaturi ispod 37°C u vanjskom pakiranju do primjene.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Proliveni ili otpadni materijal valja zbrinuti kao kirurški otpad sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Kopenhagen K
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/847/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj: {broj serije}
Biopsijski broj: {broj biopsije}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

ZDJELICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MACI 500 000 - 1 000 000 stanica/cm² matriks za implantaciju

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj: {broj serije}

Bolesnik: (ime, prezime i datum rođenja {DD.Mmm.GGGG.})

Biopsija: {Broj biopsije}

Matriks: 1/1

Matriks: 1/2

Matriks: 2/2

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 matriks za implantaciju

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika MACI 500 000 do 1 000 000 stanica/cm² za implantaciju

kultivirani karakterizirani autologni hondrociti aplicirani na matriks

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, kirurgu ili fizioterapeutu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, kirurga ili fizioterapeuta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je MACI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite MACI
3. Kako ćete primiti MACI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MACI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MACI i za što se koristi

MACI se koristi u odraslih osoba za popravak oštećene hrskavice zgloba koljena. Hrskavica je tkivo koje postoji u svakom zglobu u tijelu; ona štiti završetke kostiju i omogućuje nesmetano pokretanje zglobova.

MACI je implantat koji se sastoji od kolagene membrane svinjskoga podrijetla koja sadrži Vaše vlastite stanice hrskavice (koje se zovu autologni hondrociti), a usađuje se u koljeno. „Autologni“ znači da se upotrebljavaju Vaše vlastite stanice uzete iz koljena (biopsijom), koje se zatim uzgajaju izvan tijela.

2. Što morate znati prije nego primite MACI

NEMOJTE primiti MACI:

- ako ste alergični na bilo koji sastojak implantata MACI (naveden u dijelu 6.) ili proizvode svinjskoga podrijetla, goveđi serum (protein koji potječe od krava) ili gentamicin (antibiotik)
- ako imate teški osteoartritis koljena (bolest zglobova uz bol i oticanje)
- ako trenutno bolujete od upalnog artritisa ili upalne bolesti zgloba koljena
- ako imate poznat neliječen poremećaj krvarenja
- ako Vam ploča rasta koljena nije potpuno zatvorena.

Upozorenja i mjere opreza

Vaš MACI implantat proizveden je posebno za Vas i ne može se dati niti jednom drugom bolesniku.

MACI treba implantirati u zglob koljena koji je u razumnoj mjeri zdrav. To znači da se sve druge tegobe sa zglobovom moraju izliječiti prije ili tijekom usađivanja implantata MACI.

Ako Vam se iznenada pojavi ili ste nedavno imali **infekciju kosti ili zgloba**, liječenje implantatom MACI treba privremeno odgoditi dok liječnik ne procijeni da ste se oporavili.

Obavijestite svog liječnika ili kirurga ako znate da ste skloni krvarenju ili da obilno krvarite nakon kirurških zahvata.

Možda ćete dobiti i antibiotike ili lijekove protiv bolova za ublažavanje nekih nuspojava.

Važno je da se strogo pridržavate programa rehabilitacije koji Vam je preporučio liječnik. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili fizioterapeutom o tome kada se ponovno možete početi baviti određenim tjelesnim aktivnostima.

Kirurg će Vam dati dodatne informacije o bilo kakvim posebnim mjerama opreza koje se odnose na Vaš slučaj.

Druge situacije u kojima se MACI ne smije primijeniti

Čak i ako je kirurg već uzeo malen uzorak hrskavičnih stanica (biopsiju) potrebnih za proizvodnju implantata MACI, **moguće je da nećete biti podobni za liječenje implantantom MACI.** To je moguće u sljedećim slučajevima:

- ako uzorak biopsije nije dovoljno kvalitetan da bi se implantat MACI mogao proizvesti za Vas
- ako se stanice ne mogu uzgojiti u laboratoriju
- ako umnožene stanice ne zadovoljavaju sve zahtjeve kakvoće.

U takvim će situacijama Vaš kirurg o tome biti obaviješten i možda će morati za Vas odabrati neko drugo liječenje.

Starije osobe

Ne preporučuje se primjena implantata MACI u bolesnika starijih od 65 godina s generaliziranom degeneracijom hrskavice ili osteoartritisom (bolešću zglobova uz bol i oticanje).

Djeca i adolescenti

Primjena implantata MACI ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i MACI

Obavijestite svog liječnika, kirurga ili fizioterapeuta ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Pitajte svog liječnika ili kirurga za više informacija o tome koje lijekove protiv bolova smijete sigurno uzimati.

Ne preporučuje se primjena lijekova protiv bolova u zglob.

Trudnoća i dojenje

Nije dokazana sigurna primjena implantata MACI za vrijeme trudnoće i dojenja.

Ne preporučuje se primjena implantata MACI u trudnica.

Obavijestite svog liječnika ili kirurga ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Obratite se svom liječniku ili kirurgu ako dojite. Ovisno o posebnosti Vašega slučaja, liječnik ili kirurg će Vam dati savjet o nastavku ili prekidu dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kirurški zahvat značajno će utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Upravljanje vozilima i rad sa strojevima mogu biti ograničeni za vrijeme razdoblja rehabilitacije.

Tijekom toga razdoblja morate se strogo pridržavati savjeta svog liječnika, kirurga ili fizioterapeuta.

3. Kako ćete primiti MACI

MACI smiju implantirati samo kirurzi koji su posebno obučeni za ovu vrstu kirurškoga zahvata.

Kvalificirana osoba će Vam uzeti malu količinu krvi (4 ml) za potrebe provođenje pretraga.

U sklopu ovoga liječenja bit će potrebna **dva kirurška zahvata**:

1. Tijekom prvoga zahvata iz Vašega se zgloba **artrotomijom** ili **artroskopijom** uzima uzorak zdravih hrskavičnih stanica (biopsija). Kirurg će Vam objasniti što su postupci artrotomije i artroskopije.

Uzorak biopsije šalje se u ustanovu za obradu stanica. U ustanovi za obradu stanica hrskavične se stanice uzgajaju u aseptičnim uvjetima (bez prisutnosti mikroba) u kulturi kako bi im se povećao broj, a zatim se nasađuju na sterilnu kolagenu membranu te tako nastaje MACI.

2. Gotov implantat MACI šalje se natrag Vašem kirurgu. MACI se zatim tijekom drugog kirurškog zahvata usađuje na oštećeno područje hrskavice u zglobu. MACI se učvršćuje **fibrinskim tkivnim ljepilom**. Fibrinsko tkivno ljepilo je vrsta ljepila koja se izrađuje od ljudskih proteina koji zgrušavaju krv.

Dužina vremena između biopsije i implantiranja MACI implantata može varirati ovisno o logističkim faktorima te kvaliteti i broju stanica dobivenih biopsijom. U prosjeku to razdoblje iznosi 6 tjedana. Međutim, stanice se također mogu zamrznuti i čuvati dok Vi i Vaš kirurg ne dogovorite pogodan datum za kirurški zahvat, a najdulje 2 godine. Vaš će kirurg organizirati sve potrebno za datum implantiranja.

U rijetkim slučajevima ustanova za obradu stanica neće moći od Vaših stanica proizvesti implantat MACI. Ako se to dogodi, kirurg će Vas savjetovati kako je najbolje dalje postupiti.

Vaš će liječnik s Vama razgovarati o posebnom programu rehabilitacije nakon kirurškoga zahvata.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, MACI može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kada primite MACI, ubrzo nakon implantiranja mogu se pojaviti nuspojave. Te će se nuspojave s vremenom postupno ublažiti.

Liječnik Vam može dati i druge lijekove za ublažavanje bilo kakvih nuspojava (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Komplikacije mogu biti povezane s implantatom MACI, kirurškim zahvatom ili oboje. Komplikacije općenito povezane s kirurškim zahvatom na koljenu mogu uključivati duboku vensku trombozu (krvni ugrušci u duboki veni) te plućnu emboliju (krvni ugrušci u plućima zbog blokade plućne arterije). **Ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma, molimo odmah se obratite svome liječniku**, jer to mogu biti simptomi krvnih ugrušaka:

- otežano disanje, bol u prsima i osjećaj lupanja srca
- oticanje, bol i crvenilo u nogama

Rizici kod usadivanja implantata MACI:

Sljedeće **manje česte** nuspojave mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba:

- prekomjeren rast hrskavice.
- presadak se može potpuno ili djelomično odvojiti od oštećenoga mjesta u zglobu. Možda će Vam trebati dodatan kirurški zahvat kako bi se to ispravilo.

Rizici kod artrotomije, artroskopije ili usadivanja implantata MACI

Svi kirurški zahvati podrazumijevaju određen rizik. Kirurg Vam može objasniti te rizike.

Sljedeće **rijetke** nuspojave mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba:

- infekcija
- upala
- bol nakon operacije
- krvarenje u zglobu
- ukočenost/utrnulost zgloba
- oticanje zgloba
- vrućica

Vaš će Vam kirurg ili anesteziolog objasniti rizike povezane sa zahvatima te sve dodatne specifične rizike primjenjive na Vas zbog Vaše povijesti bolesti i trenutnog zdravstvenog statusa.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, kirurga ili fizioterapeuta. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MACI

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

MACI se ne smije uporabiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i zdjelici iza Rok valjanosti.

Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati. Čuvati na temperaturi ispod 37°C u vanjskom pakiranju do primjene.

MACI se mora upotrijebiti unutar 6 dana od datuma puštanja u promet.

Proliveni ili otpadni materijal valja zbrinuti kao kirurški otpad sukladno lokalnim propisima.

Budući da će se ovaj proizvod upotrijebiti tijekom kirurškog zahvata na Vašem koljenu, bolničko osoblje odgovorno je za pravilno čuvanje proizvoda prije i tijekom njegove primjene, kao i za njegovo propisno odlaganje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MACI sadrži

Djelatna tvar implantata MACI sastoji se od održivih (vijabilnih) autolognih stanica ljudske hrskavice na membrani od kolagena tipa I/III površine 14,5 cm² i gustoće između 0,5 i 1 milijun stanica po cm².

Drugi sastojci su Dulbeccova modificirana Eagleova podloga (DMEM) s natrijevom soli 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansulfonske kiseline (HEPES).

Kako MACI izgleda i sadržaj pakiranja

Implantat je neprozirna, bjelkasta membrana koja se isporučuje u 18 ml bezbojne otopine u zdjelici.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač
Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Kopenhagen K, Danska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim djelatnicima:

Tijekom prvoga zahvata se artrotomijom ili artroskopijom uzima uzorak zdravih hrskavičnih stanica (biopsija) iz oštećenoga zgloba.

Uzorak biopsije šalje se u ustanovu za obradu stanica. U ustanovi za obradu stanica hrskavične se stanice uzgajaju u aseptičkim uvjetima u kulturi kako bi im se povećao broj, a zatim se nasaduju na sterilnu kolagenu membranu, kako bi nastao MACI.

MACI se šalje natrag kirurgu. Tada se tijekom drugoga zahvata MACI implantira u oštećenu hrskavicu zahvaćenoga zgloba. Implantat MACI učvršćuje se fibrinskim tkivnim ljepilom.

Vrijeme između uzimanja uzorka i implantacije MACI implantata može varirati ovisno o logističkim faktorima te kvaliteti i broju stanica dobivenih biopsijom. U prosjeku to razdoblje iznosi 6 tjedana. Međutim, stanice se mogu pohraniti krioprezervacijom i čuvati dok bolesnik i kirurg ne dogovore pogodan datum za operaciju, a najdulje 2 godine.

Kirurg će odrediti datum implantacije u dogovoru s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovim lokalnim predstavnikom. U rijetkim slučajevima nositelj odobrenja neće moći proizvesti MACI implantat od raspoloživih stanica. Ako se to dogodi, kirurg će bolesnika savjetovati kako je najbolje dalje postupiti.

Za daljnje informacije pročitati Priručnik o kirurškim tehnikama.