

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

MACI 500 000 - 1 000 000 db sejt/cm² implantációs mátrixhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes implantátum mátrix alapú, karakterizált, autológ tenyésztett porcsejtekből áll.

2.1 Általános leírás

Porcsejt-specifikus markergéneket expresszálo, karakterizált, életképes, autológ, *ex vivo* expandált porcsejtek, CE-jelölésű, sertésből származó, I/III. típusú, kollagén membránra ültetve.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Mindegyik implantációs mátrix karakterizált autológ porcsejtekből áll, egy 14,5 cm² területű, I/III. típusú kollagén membránon, 500 000 - 1 000 000 db sejt/cm² sűrűség mellett, amit a sebész vág a porcárosodásnak megfelelő méretre és alakra.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Implantációs mátrix.

Az implantátum áttetsző, törtfehér membrán, beültetett porcsejtekkel, 18 ml színtelen oldatként edényben kiszállítva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A MACI a térdporc teljes vastagságát érintő (és a módosított Outerbridge skála szerinti III. és IV. fokú), 3-20 cm² területű, szimptomatikus károsodás helyreállítására javallott, kifejlett csontrendszerrel rendelkező felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A MACI csak autológ alkalmazásra javallott.

A MACI-t az annak használatára specifikusan betanított, képzett sebész kell alkalmazza.

Adagolás

Az alkalmazandó MACI mennyisége a porcdefektus méretétől (cm²-ben kifejezett területétől) függ. Az implantációs mátrixot a kezelő sebész a porckárosodás méretéhez és alakjához szabja úgy, hogy az érintett felület teljes egészében a beültetett sejt-oldallal lefelé befedésre kerüljön. Az alkalmazott dózis megfelel 500 000 - 1 000 000 db autológ sejt/cm² implantációs mátrixnak.

Speciális populációk

Idősebbek (65 év fölöttiek)

A MACI alkalmazását ebben a korcsoportban nem vizsgálták. A MACI alkalmazása generalizált porcdegenerációban vagy osteoarthrosisban szenvedő időseknél nem ajánlott.

Gyermekek

A MACI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag beültetésre.

A károsodott rész debridementjét csak a subchondralis lemezig kell végezni, azon túlmenően nem. A subchondralis lemez átverzését kerülni kell, de amennyiben bekövetkezik, azt el kell állítani. A vérzés helyén kis mennyiségben, közvetlenül alkalmazott epinefrin vagy fibrin szövetragasztó (lásd 4.5 pont) alkalmas vérzéscsillapító készítmény.

A MACI beültetést steril sebészeti technikákkal végzik, ehhez egyaránt szükség van a defektus helyén a sebágy előkészítésére, valamint a defektus alapjánál és szélénél alkalmazott fibrin szövetragasztóra annak érdekében, hogy az implantátum rögzítésre kerüljön. A biztonságosság fokozása érdekében a sebész belátása szerint néhány csomós felszívódó varrat is alkalmazható.

A beültetést személyre szabott rehabilitációs programnak kell követnie (lásd 4.4 pont).

A MACI elkészítésére és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény bármely, a 6.1 részben felsorolt segédanyagával, sertésekből származó készítményekkel vagy a MACI gyártási folyamatából megmaradt, bármely reziduális összetevővel – ideértve a marha szérumot és a gentamicint is – szembeni túlérzékenység.
- A térd súlyos osteoarthrosisa.
- Gyulladásos eredetű arthritis, gyulladásos eredetű ízületi betegség vagy nem korrigált veleszületett véralvadási zavar.
- Betégek, akiknél a femur epiphysis növekedési zónája még nem zárult le teljesen.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A MACI autológ implantátum, és kizárólag annál a betegnél alkalmazható, akinek készítik. A MACI beültetését arthrotomia közben, steril körülmények között végzik. A MACI artroszkópos térdműtét során történő beültetéséről kevés tapasztalat áll rendelkezésre, azonban a kezelőorvos saját belátása szerint használhat artroszkópos technikákat is a MACI alkalmazásakor.

Óvintézkedések a felhasználás során

Azoknál a betegeknél, akiknél a csont-, ízület-, illetve a környező lágyrész helyi gyulladása vagy aktív fertőzése áll fenn, a dokumentált gyógyulásig ideiglenesen el kell halasztani a kezelést.

A MACI pivotális vizsgálatában kizárták a kezelésből azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében a kezelendő térdnél (Kellgren-Lawrence szerinti 3. vagy 4. fokú) osteoarthritis, illetve egyidejű gyulladással járó betegség szerepel.

A gyógyulás kedvező feltételeinek megteremtése érdekében a kísérőbetegségek kezelését a MACI implantáció előtt vagy azzal egyidejűleg kell végezni. Ide tartoznak a következő esetek:

- Meniscus patológia: az instabil vagy szakadt meniscust korrigálni, pótolni kell, vagy részleges meniscectomiát kell végezni. A MACI nem javasolt olyan betegek esetében, akiknél total meniscectomia történt, kivéve, ha a meniscus-hiány több lépésben végzett vagy egyidejűleg beültetett grafttal nem kezelhető.
- Keresztszalag instabilitás: az ízület nem lehet túlzottan laza. Mind az elülső, mind a hátsó keresztszalagnak stabilnak kell lennie, illetve ezeket rekonstruálni kell ahhoz, hogy az ízületben fellépő nyíróerők és rotációs terhelések csökkenjenek.
- Helytelen állás: a tibiofemorális ízületnek megfelelőképp kell illeszkednie. A tibiofemorális ízület dongaláb vagy valgus állásban történő abnormális terhelése az implantátumot veszélyeztetheti, és korrekciós osteotomiával vagy hasonló eljárással kell kiigazítani. Trochlearis és patellaris defektusok kezelésekor a kóros térdkalácsmozgást a MACI beültetés előtt vagy azzal egyidejűleg korrigálni kell.

A műtét utáni haemarthros főként azoknál a betegeknél fordul elő, akik vérzékenységre hajlamosak, vagy akiknél nem történik megfelelő műtét utáni vérzéscsillapítás. A beteg haemostasisát a műtét előtt szűrni kell. A tromboprofilaxist a helyi előírásoknak megfelelően kell alkalmazni.

Az ortopédiai műtét beavatkozásoknál használt antibiotikum profilaxissal kapcsolatos helyi kezelési előírásokat be kell tartani.

A tapasztalatok korlátozott volta miatt MACI használata térdízületen kívüli egyéb ízületeknél nem javasolt.

A MACI a mikrobiális növekedés hiányát igazoló, validált, gyors mikrobiális sterilitási vizsgálat után kerül kiszállításra. A szállítás időpontjában a végső sterilitási vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésre. Pozitív sterilitási eredmények esetén a kezelőorvossal kell megbeszélni, hogy a beültetés mellőzendő-e, illetve beteg-specifikus körülményekhez és a kockázatértékeléshez szabott cselekvési terv alkalmazandó-e.

Rehabilitáció

A graft maturációjának elősegítése, valamint a műtét utáni thromboemboliás események és ízületi merevség csökkentése érdekében a lehető leghamarabb ajánlott az ellenőrzött fizioterápia, ideértve a korai mobilizálást, a mozgásterjedelmet növelő gyakorlatokat és a részleges terhelést is.

Beültetés után a betegnek megfelelően ellenőrzött, fázisokra osztott rehabilitációs programot kell követnie, a kezelőorvosnak a MACI rehabilitációs kézikönyvön alapuló javallatának betartásával. Ez terjedjen ki olyan célzott vagy szakaszokra osztott fizikai tevékenységekre, amelyek minimálisra csökkentik az ízületi fibrosis kialakulásának valószínűségét, és biztosítják a fokozatos, részleges terhelést. A sportoláshoz való visszatérés személyre szabottan, az egészségügyi szakszeméllyel történő egyeztetés mellett történhet.

Esetek, amikor a MACI nem alkalmazható

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a betegből származó chondrocyták nem expandálhatók, vagy – a biopsziás anyag gyenge minősége, a beteg tulajdonságai vagy gyártási hiba miatt – a felszabadítási feltételek (lásd 6.6 pont) nem teljesülnek. Ennek megfelelően előfordulhat, hogy a MACI-t nem lehet leszállítani.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Formaldehidet tartalmazó fibrin szövetragasztók nem alkalmazhatók a MACI-val együtt, mivel a formaldehid citotoxikus a chondrocytákra.

Míg a műtét utáni fájdalom csillapítására szájon át alkalmazható fájdalomcsillapító ajánlott, analgetikumok intraarticuláris alkalmazása nem ajánlott, mivel a vizsgálatok kimutatták, hogy az exponált ízületi porcnál és porcsejteknél nemkívánatos hatások lépnek fel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhességi expozícióval kapcsolatban korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre. A hagyományos reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatoknak nincs jelentősége a gyógyszer rendeltetészerű klinikai felhasználása esetén. A gyógyszer helyi jellege miatt a MACI alkalmazása esetén nem várható a terhességre gyakorolt mellékhatás. A MACI-t azonban invazív sebészeti eljárások alkalmazásával ültetik be, így terhesség alatt nem javallott.

Szoptatás

A MACI szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A gyógyszer helyi alkalmazása miatt a MACI esetén nem várható a szoptatott csecsemőre gyakorolt mellékhatás. A MACI-t azonban invazív sebészeti eljárások alkalmazásával ültetik be, így dönteni kell, hogy a szoptatást függesztik fel, figyelembe véve a terápia előnyét a nőre nézve, valamint a szoptatás kockázatát a gyermekre nézve..

Termékenység

A MACI-kezelés termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A beavatkozás alapvetően sebészeti jellege miatt a MACI implantáció nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A MACI kezelést követő rehabilitációs időszak során a betegek forduljanak kezelőorvosukhoz, és tartsák be a tanácsaikat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A több mint 6000 beteg térdének MACI kezelése alapján elmondható, hogy a szövődmények összefügghetnek az arthrotomiás eljárással, az általános jellegű szövődmények összefügghetnek a sebészeti beavatkozással, a térdet érintő egyéb kórállapotokkal (például a térdszalag vagy meniscus patológiájával), illetve a biopsziás mintavétellel. A térdműtéttel kapcsolatos általános szövődmények közé tartozhat a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia is. Más szövődményeket a MACI-val ok-okozati kapcsolatban lévő szövődményként azonosítottak. Az alábbi fontos kockázatokat MACI-hoz kapcsolódó, vagy perioperatív szövődményként azonosítottak:

MACI-hoz kapcsolódó szövődmények:

- Tüneteket okozó graft hypertrophia

- Graft delaminatio (teljes vagy részleges, ami esetleg ízületi szabad testek kialakulásához, vagy a graft kilökődéséhez vezet)

Perioperatív szövődmények a térden végzett sebészeti beavatkozással kapcsolatban:

- Haemarthros
- Izületi fibrosis
- A sebészeti beavatkozás helyének lokális gyulladása
- A sebészeti beavatkozás helyének lokalizált fertőzése
- Thromboemboliás események

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint csoportosítva vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10 -$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100 -$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000 -$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		Infectiv arthritis Sebfertőzés Lokalizált fertőzés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fibrosis Synovitis Tendonitis Haemarthros Arthralgia Ízületi folyadékgyülem Ízületi duzzanat Ízületi merevség Csontödéma Csökkent ízületi mozgásterjedelem
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Gyulladás Hyperthermia Pyrexia Ödéma az implantátum helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett C-reaktív protein-szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Graft delaminatio Graft szövődmény Graft hypertrophia	Graft kilökődése Porcsérülés

Kiválasztott mellékhatások leírása

Graft delaminatio

A graft rétegenkénti leválása a graft részleges vagy teljes leválását jelenti a subchondralis csonttól és a környező porctól. A graft teljes rétegenkénti leválása súlyos szövődmények minősül, és a betegnél az ízület elakadása, fájdalom és duzzanat léphet fel a térd heveny distorsiója után.

A graft rétegenkénti leválásának kockázati tényezőihez tartozik, egyebek között, a betegek nem megfelelő kiválasztása, a javasolt műtéti technika be nem tartása, az egyidejű kórállapotok kezelésének elmulasztása, a rehabilitációs kezelési terv be nem tartása, illetve a térd operáció utáni traumája.

Graft hypertrophia:

A tüneteket okozó graft hypertrophia egy olyan lehetséges szövődmény, mely a MACI esetén felléphet.

Lehetséges tünetei az elakadás és a fájdalom. A MACI-val kezelt betegeknél a graft hypertrophianak nincsenek ismert kockázati csoportjai vagy specifikus kockázati tényezői. A betegeknél a hypertrophiaszövet artroszkópiás debridementjére lehet szükség.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére [az V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC kód: M09AX02

A MACI-val nem végeztek klinikai farmakológiai vizsgálatokat. A jelenlegi klinikai és nem klinikai bizonyítékok szerint az autológ porcsejtek kollagén membránra történő átvitele támogatja a beültetett sejtek proliferációját és redifferenciálódását, és hialinszerű porcjavító szövet szintéziséhez vezethet.

A MACI párhuzamos, randomizált, nyílt vizsgálat keretén belül került vizsgálatra 144 olyan beteg bevonásával, akik a térd Outerbridge szerinti III. vagy IV. fokú fokális, 3-20 cm² területű (átlagosan 4 cm²) porckárosodásban szenvedtek. Hetvenkét beteg kapott MACI-t, és 72 beteget mikrofraktúrával kezeltek. A betegek medián életkora 34-35 év volt (életkor tartomány: 18-54 év), és az átlagos testtömeg-index 26 volt. A betegek többsége már legalább egy alkalommal átesett ortopédiai térdműtéten. A MACI a KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* [Térdsérülés és osteoarthrosis kimeneteli pontszám]) skála szerint a fájdalomcsökkentés és funkciójavítás szempontjából jobb hatást mutatott, mint a mikrofraktúra. A kezelésre reagálók arányát az alábbi, 1. táblázat mutatja.

Négy betegnél volt a kezelés sikertelen a mikrofraktúras kezelési karon, szemben a MACI kezelési karba tartozó egyetlen beteggel. Nem észleltek lényeges különbséget a két kezelési kar között a porcjavítás strukturális markereiben, amit a biopsziák International Cartilage Repair Society (ICRS) II skálája szerinti szövettani összpontszámával és az MRI-n látható defektus kitöltési pontszámával értékelték.

1. táblázat: KOOS reagálási arány*: Teljes analízis halmaz

n (%)	MACI N=72	Mikrofraktúra N=72	p-érték
10. vizit (104. hét) központenként stratifikálva			
Reagált	63 (87,50)	49 (68,06)	0,016
Nem reagált	9 (12,50)	20 (27,78)	
Hiányzott	0	3 (4,17)	
10. vizit (104. hét) nem stratifikált			
Reagált	62 (86,11)	48 (66,67)	0,011
Nem reagált	7 (9,72)	18 (25,00)	
Hiányzott	3 (4,17)	6 (8,33)	

* KOOS válaszadási arány: Reagálónak minősül az, akinél a Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score szerinti eredmény a kiinduláshoz képest legalább 10 ponttal javult a 100-as skálán.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a femur epiphyseis növekedési zóna bezáródásától a 18 évesnél fiatalabbak gyermekek esetén halasztást engedélyez a MACI vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Típusos klinikai farmakokinetikai (ADME) vizsgálatot a MACI-val nem végeztek. A MACI farmakokinetikai viselkedése a kollagén membrán felszívódásával függ össze, ami egy proteolitikus folyamat, amit a defektus környezetében található sejtek hajtanak végre. A membrán felszívódása a beültetés után még hónapokig eltart.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A MACI nyulakba és lovakba történő beültetéséből származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem klinikai *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a kollagén membrán nem citotoxikus, nem mutagén, nem reaktív (rövid és hosszú távú beültetés esetén), nem szenzitizál, az okozott irritáció elhanyagolható, és nem toxikus (akut szisztémás).

Egy nyulakon végzett vizsgálattal kimutatták, hogy a beültetés utáni 3. hónapban minimális számú gyulladásosejt volt jelen a defektus szomszédságában, változó chondrogenesis mellett. Lovakon végzett vizsgálat során minor gyulladásosejt reakció jeleit figyelték meg, amelyeket a synoviális folyadék térfogatának enyhe növekedése és a synoviumban kis mennyiségben accumulálódó nyiroksejtek jellemeztek a 3. hónapban. A 6. hónapban ezek a jelek megszűntek, így a synovium normális képet mutatott. Jelentős gyulladásosejt reakcióra utaló jelek nem voltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dulbecco-féle módosított Eagles tápközeg (DMEM; vízmentes kalcium-klorid, vas-nitrát.9H₂O, kálium-klorid, vízmentes magnézium-szulfát, nátrium-klorid, nátrium-bikarbonát, monobázikus kálium-foszfát.H₂O, D-glükóz, L-arginin.HCl, L-cisztin.2HCl, L-glutamin, glicin, L-hisztidin.HCl.H₂O, L-izoleucin, L-leucin, L-lizin.HCl, L-metionin, L-fenilalanin, L-szerin, L-treonin, L-tryptofán, L-tirozin.2Na.2H₂O, L-valin, D-kalcium pantotenát, kolin-klorid, hangyasav, i-inozitol, niacinamid, riboflavin, tiamin.HCl, piridoxin.HCl), 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etán-szulfonsav nátrium (HEPES) alkalmazása mellett, a pH HCl-dal vagy NaOH-dal, illetve az ozmolalitás NaCl-dal beállítva.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felhasználásig a MACI a külső kartondobozban tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Legfeljebb 37°C-on tárolható, abban a dobozban, amelyben leszállították.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A MACI testre szabott, steril, átlátszó polisztirol edényekben kerül leszállításra.

Minden edény 1 db implantációs mátrixot tartalmaz, melyet zöld polisztirol x-gyűrű rögzít, és szállítás céljából zöld polikarbonát fedő zár le.

Minden edényt gamma sugarakkal kezelt, átlátszó műanyag zacskóba hermetikusan van bezárva.

A MACI 1 vagy 2 db lezárt edényben kerül szállításra, amit a szállítás céljára egy 95 kPa-os tasakba (külső tasak) tesznek, nedvességmegkötő anyaggal együtt.

Ezt a csomagot kartondobozba helyezik, amit körben gélcsomagokkal szigetelnek.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az első eljárás alkalmával arthrotomiával vagy artroszkópia során egészséges porc-szövetmintát (biopsziát) vesznek az érintett ízületből.

A biopsziát elküldik a sejtfeldolgozó intézménynek. A sejtfeldolgozó intézménynek a porcsejteket aseptikus körülmények között, a sejtek számának növelése érdekében sejt kultúrákban tenyésztik, és egy steril CE jelölésű, sertésből származó, I/III. típusú kollagén membránra helyezik a MACI előállítás érdekében. A MACI-t csak akkor szabadítják fel, ha sikeres eredményekkel zárta a chondrocita életképességét, identitását, potenciálját, minimális sejt számát, az endotoxint, a felszabadítás előtti sterilitást és a mycoplasma-értékelő vizsgálatokat.

A MACI-t a kezelést végző intézetbe szállítják. Ekkor egy második eljárással a MACI-t beültetik az érintett ízület porcdefektusába. A MACI implantátumot fibrin szövetragasztó segítségével rögzítik a helyén.

A biopsziavétel és a MACI-implantáció közötti időtartam a biopszia során nyert sejtek minősége és száma mellett a logisztikai tényezők függvényében is változhat. A minimális időtartam 6 hét. A sejtek azonban fagyaszttva tárolhatók, és akár 24 hónapig is megőrizhetők, amíg a műtét időpontja kitűzésre nem kerül.

A sebész a MACI-implantáció dátumát a forgalomba hozatali engedély jogosultjával vagy annak helyi képviselőjével egyeztetve állapítja meg. Ritkán megtörténik, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tudja elkészíteni a MACI implantátumot a rendelkezésére álló sejtekből. Ebben az esetben a sebész tájékoztatja a beteget a kezelés legjobb módjáról.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a sebészeti hulladékanyagra vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

További információkat lásd a Sebészeti módszertani kézikönyvben.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Koppenhága K
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. június 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. **A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Genzyme Biosurgery ApS
Oliefabriksvej 45
DK - 2770 Kastrup
Dánia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Kizárólag egyes specializált területeken felhasználható, „korlátozott” érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A MACI adott tagállamban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az oktatási program tartalmával és forgalmazásával kapcsolatban meg kell állapodnia az illetékes helyi hatósággal. A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy a készítmény egy adott egészségügyi intézménynek történő forgalmazása előtt a MACI-t vagy annak alkotórészeit kezelő vagy alkalmazó összes sebész és más egészségügyi szakember, illetve az adott egészségügyi intézményben MACI-kezelésben részesült betegek követésében részt vevő személyek kézhez kapják az oktatócsomagot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja, a kockázatkezelési tervben leírt módon köteles gondoskodni az adott biopsziához (biopszia azonosítószám), membránhoz és a MACI végtermékhez (MAH azonosítószám) rendelt egyedi azonosítószámok alkalmazásával az egyes implantátumok nyomonkövethetőségéről.

Az egészségügyi szakemberek részére készült oktatócsomag a következő részekből áll:

- Alkalmazási előírás
- Oktatóanyag a műtéti eljárásokhoz
- Oktatóanyag a megfelelő követéshez

A MACI-kezelést kapó betegek műtéti kezelésében részt vevő sebészek és más egészségügyi szakemberek részére készült képzési anyagnak a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- Útmutató a MACI kezelésre alkalmas betegek kiválasztásához, és annak kiemelése, hogy a MACI kizárólag a jóváhagyott indikációban alkalmazható.
- A betegeknek a következő témákkal kapcsolatban nyújtott magyarázat fontossága:
 - A műtéti eljárásokkal és a MACI alkalmazásával kapcsolatos kockázatok
 - A klinikai követés szükségessége
 - A rehabilitáció szükségessége az ízületi porc javítását követően
- A donorok betegkérdőívekkel és hepatitis C, hepatitis B, HIV és szifilisz jelenlétét vizsgáló laboratóriumi tesztekkel való szűrésének szükségessége
- A biopsziás mintavétellel kapcsolatos részletek és a biopsziás szövetminta tárolása és kezelése
- A MACI egy autológ készítmény, amely kizárólag annál a betegnél alkalmazható, akitől a biopsziavétel történt. A MACI átvételével, tárolásával és kezelésével és a biopsziára való előkészítésével kapcsolatos részletek, ideértve a beteg adatainak, a biopszia azonosító és a MACI termékazonosító számainak keresztellenőrzését
- Az implantációs eljárással kapcsolatos részletek
- A MACI implantátumról levágott részek és a fel nem használt MACI implantátum megfelelő ártalmatlanításával kapcsolatos részletek
- A készítménnyel kapcsolatos fontos beazonosított vagy potenciális kockázatok jeleinek vagy felismerésének módja
- A klinikai követéssel kapcsolatos részletek

A MACI kezelésben részesült betegek követésében részt vevő egészségügyi szakemberek részére készült képzési anyagnak a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- A rehabilitáció szükségessége az ízületi porc javítását követően

- A készítménnyel kapcsolatos fontos beazonosított vagy potenciális kockázatok jeleinek vagy felismerésének módja
 - A rehabilitációs programmal kapcsolatos részletek
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó kötelezettség**

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ, KÜLSŐ TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

MACI 500 000 - 1 000 000 db sejt/cm² implantációs mátrixhoz
Mátrix-alapú, karakterizált, autológ tenyésztett porcsejtek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ chondrocyták 14,5 cm² területű, I./III. típusú kollagén membránon, 500 000 és 1 000 000 db sejt/cm² sűrűség mellett

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők:

Dulbecco-féle módosított Eagles tápközeg (DMEM) 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etán-szulfonsavnátrium (HEPES)-szel

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

.1- 2 implantációs mátrix.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Implantációhoz.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Legfeljebb 37°C-on tárolható, abban a dobozban, amelyben leszállították.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Minden kiömlött anyagot és hulladékanyagot sebészeti hulladékanyagként kell ártalmatlanítani a helyi gyakorlat szerint.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Vericel Denmark ApS
Amaliegade 10
DK-1256 Koppenhága K
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Gy.sz.: {tételszám}
Biopszia: {biopsziaszám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EDÉNY

1. A GYÓGYSZER NEVE

MACI 500 000 - 1 000 000 db sejt/cm² implantációs mátrix

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gysz.: {tételszám}

Beteg: (neve és születési dátuma) {ÉÉÉÉ. hó. NN.}

Biopszia: {biopsziaszám}

Mátrix: 1/1

Mátrix: 1/2

Mátrix: 2/2

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 db implantációs mátrix.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

MACI 500 000 - 1 000 000 db sejt/cm² implantációhoz Mátrix-alapú, karakterizált, autológ tenyésztett porcsejtek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, sebészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, sebészét, illetve a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MACI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
1. Tudnivalók a MACI alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a MACI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MACI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a MACI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MACI a térdízületében előforduló porchány javítására alkalmazandó felnőtteknél. A porc olyan szövet, mely a testünk minden ízületében megtalálható, védi a csontvégeket, és lehetővé teszi az ízületek akadálytalan működését.

A MACI az Ön saját porcsejtjeivel (autológ kondrocitáival) beültetett, sertésből (disznóból) származó kollagén membránból áll, és amelyet az Ön térdízületébe ültetnek be. Az autológ azt jelenti, hogy a saját sejtjeit használják fel, melyeket az Ön térdéből vett (biopsziával eltávolított) mintából készítenek, és a szervezetén kívül szaporítanak.

2. Tudnivalók a MACI alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a MACI-t:

- ha allergiás a MACI (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a sertésből származó készítményekre, marhaszérumra (egy fehérje, mely szarvasmarhából származik) vagy a gentamicinre (egy antibiotikumra);
- ha az oszteoartrózisnak nevezett súlyos térdbetegségben szenved (az ízületek fájdalommal és duzzanattal járó betegsége);
- ha jelenleg gyulladáshoz vezető artritiszben vagy a térd gyulladáshoz vezető ízületi betegségében szenved;
- ha ismert, kezeltlen véralvadási zavarban szenved;
- ha a térd növekedési porcának fejlődési folyamata még nem zárult le teljesen.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A MACI implantátumot kizárólag Önnek gyártották, és más betegnél nem alkalmazható.

A MACI-t kellően egészségesnek tekinthető ízületbe kell beültetni. Ez azt jelenti, hogy az egyéb ízületi problémákat a MACI beültetés előtt vagy közben korrigálni kell.

Ha Önnél jelenleg **csont- vagy ízületi fertőzés** áll fenn, vagy kórelőzményében szerepel nemrég lezajlott csont- vagy ízületi fertőzés, akkor az Ön MACI-kezelését ideiglenesen el kell halasztani, amíg orvosa úgy nem értékeli, hogy Ön meggyógyult.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy sebészét, ha vérzékenységre hajlamos, vagy ha vérzése nehezen állítható el egy sebészeti beavatkozást követően.

Önnek antibiotikumokat, illetve fájdalomcsillapítókat is adhatnak a mellékhatások egy részének enyhítésére.

Fontos, hogy szigorúan tartsa be az orvosa által ajánlott rehabilitációs programot. Beszélje meg orvosával vagy gyógytornászával, mikor kezdheti újra el a célzott testmozgásokat.

Az Ön esetére vonatkozó különleges szempontokról sebésze ad Önnek további tájékoztatást.

Egyéb esetek, amelyekben a MACI nem alkalmazható

Előfordulhat, hogy Ön akkor sem alkalmas a MACI-val végzett kezelésre, ha a sebésze már levette a MACI implantátum elkészítéséhez szükséges, kis mennyiségű porcsejt-mintát (biopsziás anyagot) Öntől.

Ez az alábbi esetekben állhat fenn:

- a biopsziás anyaga nem megfelelő minőségű a MACI előállításához;
- a sejteket nem lehet laboratóriumban szaporítani;
- a kitenyésztett sejtek nem felelnek meg az összes minőségi követelménynek.

Ilyen esetekben tájékoztatják a sebészét, aki ekkor egy másik kezelést választhat Önnek.

Idősebbek

A MACI használata nem javasolt olyan 65 év feletti idősök esetében, akik a porc általános degenerációjában vagy gyulladással járó ízületi betegségben (oszteoartrózisban, az ízületek fájdalommal és duzzanattal járó betegsége) szenvednek.

Gyermekek és serdülők

A MACI használata nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a MACI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, sebészét vagy gyógytornászát a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Kérjen kezelőorvosától vagy sebészétől további tájékoztatást arról, hogy milyen fájdalomcsillapítókat szedhet biztonságosan.

Fájdalomcsillapítók ízületben történő alkalmazása nem javasolt.

Terhesség és szoptatás

A MACI terhesség vagy szoptatás alatti biztonságos alkalmazhatóságát nem igazolták.

A MACI alkalmazása nem javasolt terhes nők esetében.

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége beszéljen kezelőorvosával vagy sebészével.

Ha szoptat beszéljen kezelőorvosával vagy sebészével. Egyéni helyzete függvényében orvosa vagy sebésze javaslatot tesz arra, hogy folytassa-e a szoptatást, vagy sem.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A műtéti eljárás jelentős hatást gyakorol az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire.

A rehabilitáció során a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességei korlátozottak lehetnek, és ebben az időszakban szigorúan be kell tartania kezelőorvosa, sebésze vagy gyógytornásza tanácsait.

3. Hogyan kell alkalmazni a MACI-t?

A MACI-t kizárólag olyan sebész ültetheti be, akit külön betanítottak az ilyen típusú műtetre.

Vizsgálati célból egy szakképzett személy egy kis mennyiségű (4 ml) vért vesz majd Öntől.

Önnek **két sebészeti eljárás**on kell átesnie ahhoz, hogy ebben a kezelésben részesülhessen:

1. Az első eljárás alkalmával egészséges porcsejtet (biopsziát) vesznek az érintett ízületből **az ízület feltárásának (artrotómia)**, vagy **tükrözésével (artroszkópia)**. A sebész elmagyarázza Önnek mit jelent az ízület feltárása és tükrözése.

A biopsziát elküldik a sejtfeldolgozó létesítménynek. A sejtfeldolgozó létesítménynél az Ön porcsejtjeit aseptikus körülmények között (csíramentesen) tenyésztik sejtszámnövelés céljából ahhoz, hogy a MACI előállításához egy steril kollagén membránra helyezték.

2. A végleges MACI-implantátumot visszaküldik a sebészének. Akkor ő a MACI-t az Ön ízületében található porchiányba ülteti be, egy második műtét keretében. A MACI-t **fibrin szövetragasztók** segítségével rögzítik a helyén. A fibrin szövetragasztó egy olyan típusú ragasztó, amelyet emberi véralvadási fehérjéből állítanak elő.

A biopsziavétel és a MACI implantációja közötti **időtartam** az eljárás dátumától, valamint a biopsziával eltávolított sejtek minőségétől és számától függ. Átlalában ez az időtartam 6 hét, a sejteket azonban le is lehet fagyasztani, és így akár 2 évig is tárolhatók, mindaddig, amíg Ön és sebésze meg nem állapodnak a beavatkozás alkalmas időpontjáról. Sebésze szervezi meg a beültetés időpontját. Ritkán előfordulhat, hogy a sejtfeldolgozó létesítmény nem tudja előállítani a MACI-t az Ön sejtjeiből. Ebben az esetben a sebész tájékoztatja Önt a kezelés legjobb módjáról.

Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a műtétet követő speciális rehabilitációs programot.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor MACI-t kap, röviddel a beültetés után mellékhatásokat tapasztalhat. Ezek a hatások idővel fokozatosan csökkennek.

Orvosa Önnek egyéb gyógyszert is felírhat a mellékhatások csökkentése érdekében, (lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Felléphetnek szövődmények a MACI vagy a sebészeti eljárás, vagy mindkettő miatt. A térdműtéttel kapcsolatos általános szövődmény lehet a mélyvénás trombózis (vérrögképződés egy mély vénában) és a tüdőembólia (vérrögképződés a tüdőben a tüdőartéria elzáródása miatt). A komplikációkat okozhatja a MACI, a sebészeti eljárás, vagy mindkettő. **Ha a következőket tapasztalja, azonnal forduljon kezelőorvosához**, mivel ezek a vérrögképződés tünetei lehetnek:

- nehézlégzés, mellkasi fájdalom és szívdobogás érzés
- az alsó végtag duzzanata, fájdalma vagy kipirulása

MACI beültetésével járó kockázatok:

A következő **nem gyakori** mellékhatások, amelyek 100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő:

- túlzott porcnövekedés,
- a graft teljesen vagy részlegesen leválik az ízületben lévő porchiányos területről. Ennek korrigálásához további sebészeti beavatkozásra lehet szükség.

Az ízület feltárásával, tükrözésével illetve a MACI-val járó kockázatok

Valamennyi sebészeti beavatkozás bizonyos kockázattal jár. Ezeket a kockázatokat kezelőorvosa elmagyarázza Önnek.

A következő **ritka** mellékhatások léphetnek fel, amelyek 1000 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő:

- fertőzés
- gyulladás
- műtét utáni fájdalom
- az ízület bevérvése
- ízületi merevség / zsibbadás
- ízületi duzzanat
- láz

Az Ön sebésze vagy altatóorvosa elmagyarázza Önnek a műtétekkel járó kockázatokat, valamint minden további specifikus kockázatot, amely Önnél a kórelőzménye és a jelenlegi egészségi állapota miatt felléphet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógytornászát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül*.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a MACI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne alkalmazza a MACI-t a dobozon és az edényen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! Legfeljebb 37°C-on tárolható, abban a dobozban, amelyben leszállították.

A MACI-t a felszabadítás napját követő 6 napon belül fel kell használni.

Bármely kiömlött- vagy hulladékanyagot sebészeti hulladékanyagként kell megsemmisíteni a helyi gyakorlat szerint.

Mivel a készítmény térdműtét alatt használatos, a kórházi személyzet felel a készítmény alkalmazása előtti és alatti megfelelő tárolásáért egyaránt, illetve a megfelelő ártalmatlanításért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a MACI

A MACI **hatóanyaga** életképes autológ humán porcsejtekből áll 14,5 cm² területű, I/III. típusú kollagén membránon, 0,5 és 1 millió közötti darabszámú sejt/cm² sűrűség mellett.

Az **egyéb összetevők** a Dulbecco-féle módosított Eagles tápközeg (DMEM) 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-etán-szulfonsav-nátrium (HEPES)-szel.

Milyen a MACI külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az implantátum áttetsző, törtfehér membrán, beültetett porcsejtekkel, 18 ml szintelen oldatként edényben kiszállítva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Vericel Denmark ApS, Amaliegade 10, DK-1256 Koppenhága K, Dánia

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az első eljárás alkalmával arthrotomiával vagy artroszkópia során egészséges porcshövetmintát (biopsziát) vesznek az érintett ízületből.

A biopsziát elküldik a sejtfeldolgozó intézménynek. A sejtfeldolgozó intézménynek a porcsejteket aseptikus körülmények között, a sejtek számának növelése érdekében sejt kultúrákban tenyésztik, és egy steril CE jelölésű, sertésből származó, I/III. típusú kollagén membránra helyezik a MACI előállítás érdekében. A MACI-t csak akkor szabadítják fel, ha sikeres eredményekkel zárta a chondrocita életképességét, identitását, potenciálját, minimális sejtszámát, az endotoxint, a felszabadítás előtti sterilitást és a mycoplasma-értékelő vizsgálatokat.

A MACI-t a kezelést végző intézetbe szállítják. Ekkor egy második eljárással a MACI-t beültetik az érintett ízület porcfektusába. A MACI implantátumot fibrin szövetragasztó segítségével rögzítik a helyén.

A biopsziavétel és a MACI-implantáció közötti időtartam a biopszia során nyert sejtek minősége és száma mellett a logisztikai tényezők függvényében is változhat. A minimális időtartam 6 hét. A sejtek

azonban fagyasztva tárolhatók, és akár 24 hónapig is megőrizhetők, amíg a műtét időpontja kitűzésre nem kerül.

A sebész a MACI-implantáció dátumát a forgalomba hozatali engedély jogosultjával vagy annak helyi képviselőjével egyeztetve állapítja meg. Ritkán megtörténik, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tudja elkészíteni a MACI implantátumot a rendelkezésére álló sejtekből. Ebben az esetben a sebész tájékoztatja a beteget a kezelés legjobb módjáról. További információkat lásd a Sebészeti módszertani kézikönyvben.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt